MONOGRAPHIE DE PRODUIT

HUMALOG®

(insuline lispro injectable)
Solution pour injection, 100 unités/mL, norme Lilly

HUMALOG® KwikPen® à 200 unités/mL

(insuline lispro injectable)
Solution pour injection, 200 unités/mL, norme Lilly

HUMALOG® MIX25®

(25 % insuline lispro injectable, 75 % insuline lispro protamine en suspension)
Suspension pour injection, 100 unités/mL, norme Lilly

HUMALOG MIX50®

(50 % insuline lispro injectable, 50 % insuline lispro protamine en suspension)
Suspension pour injection, 100 unités/mL, norme Lilly

CLASSE THÉRAPEUTIQUE
Agent antidiabétique

© ELI LILLY CANADA INC.
3650, avenue Danforth
Scarborough (Ontario) M1N 2E8

N° de contrôle de la présentation : **175085**

Date de révision :
30 mars 2015

Date d'autorisation :
2 avril 2015

Table des matières

HUMALOG®
(insuline lispro injectable)
Solution pour injection, 100 unités/mL, norme Lilly

HUMALOG® KwikPen® à 200 unités/mL
(insuline lispro injectable)
Solution pour injection, 200 unités/mL, norme Lilly

HUMALOG® MIX25®
(25 % insuline lispro injectable, 75 % insuline lispro protamine en suspension)
Suspension pour injection, 100 unités/mL, norme Lilly

HUMALOG MIX50®
(50 % insuline lispro injectable, 50 % insuline lispro protamine en suspension)
Suspension pour injection, 100 unités/mL, norme Lilly

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et teneur	Ingrédients non médicinaux
Parentérale	Solution pour injection à 100 unités/mL	**HUMALOG (100 unités/mL) :** phosphate disodique, glycérol, acide chlorhydrique, *m*-crésol distillé, hydroxyde de sodium, eau pour injection et zinc (sous forme d'ions).
	Solution pour injection à 200 unités/mL	**HUMALOG (200 unités/mL) :** glycérol, trométhamine, *m*-crésol, oxyde de zinc, eau pour injection, acide chlorhydrique et hydroxyde de sodium.
	Suspension pour injection à 100 unités/mL	**HUMALOG MIX25** et **HUMALOG MIX50** contiennent également du phénol liquéfié, du sulfate de protamine et de l'oxyde de zinc.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

HUMALOG (insuline lispro injectable), HUMALOG MIX25 (25 % insuline lispro injectable, 75 % insuline lispro protamine en suspension) et HUMALOG MIX50 (50 % insuline lispro injectable, 50 % insuline lispro protamine en suspension) sont indiqués dans le traitement des patients atteints de diabète sucré ayant besoin d'insuline pour maintenir l'homéostasie de la glycémie. Les insulines HUMALOG sont aussi indiquées pour la stabilisation initiale du diabète sucré. HUMALOG (insuline lispro injectable) est un analogue de l'insuline à courte durée d'action devant être administré conjointement avec une insuline à action prolongée, comme HUMULIN N (insuline NPH [source ADNr] isophane), sauf lorsqu'il est administré à l'aide d'une pompe à perfusion sous-cutanée d'insuline.

HUMALOG KwikPen à 200 unités/mL (insuline lispro injectable) est réservé au traitement des patients atteints de diabète qui ont besoin de doses quotidiennes de plus de 20 unités d'insuline à action rapide.

CONTRE-INDICATIONS

L'emploi des insulines HUMALOG (insuline lispro) est contre-indiqué durant les épisodes d'hypoglycémie (voir la section SURDOSAGE) et chez les patients ayant une hypersensibilité à l'insuline lispro ou à l'un des excipients (pour connaître la liste complète des excipients, voir la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantantes

- L'hypoglycémie est l'effet indésirable le plus fréquemment associé aux insulines, y compris Les insulines HUMALOG. Comme pour toutes les insulines, l'hypoglycémie peut survenir à différents moments selon le type de préparation d'insuline. Il est recommandé de surveiller la glycémie chez tous les patients atteints de diabète. Les réactions hypoglycémiques ou hyperglycémiques non corrigées peuvent entraîner la perte de connaissance, le coma ou même la mort (voir la section SURDOSAGE).
- En raison de leur début d'action rapide, les insulines HUMALOG (insuline lispro) doivent être administrées dans les 15 minutes précédant un repas.
- Si nécessaire, HUMALOG (insuline lispro injectable) peut être administré peu après le repas (dans les 20 minutes suivant le début du repas).
- HUMALOG à 200 unités/mL ne doit pas être administré à l'aide d'une pompe à perfusion sous-cutanée ni mélangé avec quelque autre forme d'insuline que ce soit (y compris HUMALOG à 100 unités/mL).
- La solution d'insuline lispro contenue dans HUMALOG KwikPen à 200 unités/mL ne peut pas être transférée du stylo pré-rempli à un autre dispositif, comme une seringue, car les marques sur la seringue d'insuline ne permettent pas de mesurer correctement la dose. L'administration d'une mauvaise dose peut entraîner une surdose et même causer une hypoglycémie grave.
- Lorsqu'il est administré à l'aide d'une pompe à perfusion sous-cutanée d'insuline, HUMALOG (insuline lispro injectable) à 100 unités/mL ne doit pas être dilué ni mélangé avec quelque autre forme d'insuline que ce soit. Avant d'utiliser la pompe à perfusion d'insuline, les patients doivent lire attentivement et suivre rigoureusement les instructions du fabricant ainsi que la PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR de la monographie.
- Tout changement d'insuline ou d'analogue de l'insuline humaine doit se faire avec prudence et sous surveillance médicale uniquement. Des changements dans la pureté, la teneur, la marque (fabricant), le type (insuline lispro, régulière, NPH, etc.), la source (bovine, porcine, bovine-porcine, humaine) ou le procédé de fabrication (ADN recombiné par rapport à insuline de source animale) peuvent nécessiter une modification de la posologie (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).
- La solution HUMALOG ne doit être utilisée que si elle est limpide et incolore et qu'aucun dépôt de particules solides ne s'est formé sur la paroi de la fiole ou de la cartouche.
- HUMALOG MIX25 (25 % insuline lispro injectable, 75 % insuline lispro protamine en suspension) et HUMALOG MIX50 (50 % insuline lispro injectable, 50 % insuline lispro protamine en suspension) sont des suspensions blanches. Elles ne doivent être administrées que par injection sous-cutanée et non par voie intraveineuse.

Généralités

Comme pour toutes les préparations d'insuline, la durée d'action d'HUMALOG peut varier d'une personne à une autre, voire chez une même personne, en fonction de la dose, du point d'injection, du débit sanguin, de la température corporelle et de l'intensité de l'activité physique.

L'hypokaliémie est l'un des effets indésirables cliniques possibles associés à toutes les insulinothérapies, y compris HUMALOG. Cet effet indésirable possible pourrait se révéler

pertinent chez les patients qui prennent des hypokaliémiants ou qui subissent une perte de potassium attribuable à d’autres causes (p. ex., la diarrhée).

Le stress ou une maladie concomitante, particulièrement les infections et les états fébriles, peuvent modifier les besoins en insuline. Dans ces cas, les patients doivent communiquer avec leur médecin et contrôler leur glycémie avec soin.

Pour éviter la transmission de maladies, une même cartouche ou seringue pré-remplie ne doit être utilisée que par une seule personne.

Au cours des essais cliniques, HUMALOG (insuline lispro injectable) a démontré un profil d’innocuité semblable à celui d’HUMULIN R (insuline injectable (source ADNr) régulière). Au cours d’études comparatives spécifiquement conçues pour évaluer l’administration d’insuline au moment des repas, sans optimisation des schémas d’insuline basale, il a été démontré qu’HUMALOG maîtrisait aussi bien les taux d’hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) que l’insuline humaine. Il a été démontré qu’une fois le traitement par HUMALOG instauré, la réévaluation et l’ajustement, au besoin, du traitement par l’insuline basale (dose et nombre d’injections) permettaient d’optimiser la maîtrise glycémique globale.

Toute insuline à action rapide ou à courte durée d’action doit être administrée avec prudence chez les patients atteints de gastroparésie. Toutefois, certains de ces patients pourraient bénéficier de l’administration postprandiale d’HUMALOG qui procure la même maîtrise glycémique postprandiale que l’insuline humaine injectée 30 minutes avant le repas. L’administration postprandiale permet d’ajuster la dose d’insuline en fonction de l’apport calorique réel ou de l’augmentation de la glycémie observée après un repas.

Insuline plus thiazolidinédiones (TZD)

Les TZD, utilisées seules ou en association avec d’autres agents antidiabétiques (y compris l’insuline), peuvent entraîner de l’insuffisance cardiaque et de l’œdème. L’association d’une insuline et d’une TZD n’est pas indiquée dans le traitement du diabète de type 2. Veuillez consulter la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS de la monographie de la TZD en question avant d’administrer une TZD en concomitance avec une insuline, y compris les insulines HUMALOG, HUMALOG MIX25 et HUMALOG MIX50.

Changement d’insuline

Les patients passant à une insuline HUMALOG pourraient nécessiter une posologie différente de celle qu’ils utilisaient avec leur insuline habituelle. Si un tel ajustement est nécessaire, il peut être effectué lors de l’administration de la première dose ou au cours des premières semaines ou des premiers mois.

Lorsque les patients passent d’un type d’insuline à un autre, y compris les insulines de source animale, les symptômes prémonitoires de l’hypoglycémie peuvent être différents ou moins marqués que ceux causés par leur insuline précédente. Tout remplacement d’insuline par un nouveau type ou une autre marque doit être effectué seulement sous étroite surveillance médicale. Les changements relatifs à la teneur en insuline, au moment d’administration, au fabricant, au type d’insuline (p. ex., insuline régulière, insuline NPH ou analogues de l’insuline) ou au procédé de fabrication (ADN recombiné par rapport à l’insuline de source animale) peuvent nécessiter une modification de la posologie. De plus, il pourrait être nécessaire d’ajuster

le traitement antidiabétique oral concomitant. Si un tel ajustement est nécessaire, il peut être effectué lors de l'administration des premières doses ou au cours des premières semaines ou des premiers mois, et sous surveillance médicale (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Lorsque la glycémie d'un patient est grandement améliorée (p. ex., par l'intensification de l'insulinothérapie), il se peut que certains voire tous les signes prémonitoires d'hyperglycémie disparaissent et il faut en aviser le patient. Les réactions hypoglycémiques ou hyperglycémiques non corrigées peuvent entraîner la perte de connaissance, le coma ou la mort.

Carcinogenèse et mutagenèse

Au cours d'études de 1 an menées sur des animaux, l'insuline lispro, tout comme l'insuline humaine, n'a pas entraîné d'effets prolifératifs ni de formation de tumeurs dans les organes et les tissus lorsqu'elle était administrée à des doses très élevées par voie sous-cutanée lors d'épreuves d'évaluation de la toxicité chronique. Lors des études menées sur des animaux, aucune donnée n'a indiqué que l'insuline lispro altérait la fécondité.

Système endocrinien et métabolisme

Hypoglycémie

L'hypoglycémie est l'effet indésirable le plus fréquent lors du traitement par l'insuline, y compris HUMALOG. Une hypoglycémie grave peut entraîner une perte transitoire ou permanente de la fonction cérébrale, voire la mort (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES).

L'hypoglycémie peut se manifester lorsque la dose d'insuline est trop élevée par rapport aux besoins en insuline du patient (voir la section SURDOSAGE).

Les réactions hypoglycémiques survenant après l'administration de produits insuliniques, y compris HUMALOG, sont habituellement légères et faciles à maîtriser.

Des changements apportés à l'insulinothérapie ou au mode de vie (p. ex., régime alimentaire, exercices, activité physique) peuvent exiger une modification de la dose afin d'éviter l'hypoglycémie. L'omission d'un repas ou une activité physique intense et imprévue peuvent causer une hypoglycémie.

Une surveillance de la glycémie est recommandée pour tous les diabétiques qui prennent HUMALOG (voir la section Surveillance et épreuves de laboratoire).

La capacité du patient à se concentrer et à réagir peut être altérée en raison de l'hyperglycémie, ce qui pourrait constituer un risque lorsque ces capacités revêtent une importance particulière (p. ex., conduire une voiture ou faire fonctionner des machines), surtout chez les patients qui perçoivent peu ou pas du tout les signes prémonitoires d'hypoglycémie ou qui ont des épisodes fréquents d'hypoglycémie.

On doit recommander aux patients diabétiques de toujours avoir sur eux des morceaux de sucre, des bonbons ou des biscuits afin de prévenir l'évolution d'une réaction hypoglycémique dont ils pourraient être victimes (voir la PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR).

L'hypoglycémie peut survenir sans égard au type d'insuline utilisé et peut causer les manifestations suivantes : fatigue, sueurs, palpitations, comportement inhabituel, faim, convulsions ou perte de connaissance. Dans les cas extrêmes, la mort peut s'ensuivre même en l'absence de symptômes reconnaissables. Il est possible que certaines personnes ne reconnaissent pas les signes d'une baisse de leur taux de sucre sanguin.

Dans certains cas (p. ex., diabète installé depuis longtemps, neuropathie diabétique, maîtrise accrue du diabète, trouble psychiatrique, âge avancé ou prise de médicaments comme les bêtabloquants), la nature des symptômes prémonitoires d'hypoglycémie (pâleur, sueurs, anxiété, céphalée, tachycardie, faim) peut différer et leur intensité peut être moins marquée.

Hyperglycémie

La prise d'une dose trop faible d'insuline ou l'arrêt du traitement par HUMALOG, surtout chez les patients atteints de diabète de type 1, peut donner lieu à une hyperglycémie. Des épisodes hyperglycémiques non corrigés peuvent ultérieurement provoquer une acidocétose diabétique ou un coma pouvant mener à la mort (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES). En règle générale, les premiers symptômes de l'hyperglycémie apparaissent de façon graduelle en quelques heures ou quelques jours; ils comprennent : polydipsie, polyurie, nausées, douleur abdominale, vomissements, somnolence, vision trouble, sécheresse et rougeur de la peau, perte d'appétit, perte de poids et haleine à odeur d'acétone (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES).

La capacité du patient à se concentrer et à réagir peut être altérée en raison de l'hyperglycémie ou d'un trouble visuel induit par l'hyperglycémie, ce qui pourrait constituer un risque lorsque ces capacités revêtent une importance particulière (p. ex., conduire une voiture ou faire fonctionner des machines).

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

Bien que l'insuffisance hépatique n'ait pas d'effet sur l'absorption ni sur le devenir d'HUMALOG, il peut être nécessaire de surveiller attentivement la glycémie et d'ajuster la dose d'insuline, y compris HUMALOG.

Système immunitaire

Réactions allergiques locales

La prise d'insuline, y compris HUMALOG, peut entraîner les réactions suivantes au point d'injection : rougeur, enflure, douleur, inflammation ou démangeaisons (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES).

La plupart de ces réactions locales mineures disparaissent habituellement en quelques jours ou en quelques semaines. Elles peuvent survenir si l'insuline est mal administrée (substances irritantes contenues dans les nettoyants pour la peau ou mauvaise technique d'injection) ou si le patient est allergique à l'insuline ou à l'un de ses excipients (voir la section CONTRE-INDICATIONS).

Dans de rares cas, l'injection sous-cutanée de préparations d'insuline tel HUMALOG peut entraîner une lipoatrophie (régression du tissu adipeux) ou une lipohypertrophie (augmentation de volume ou épaississement du tissu adipeux). La rotation continue des points d'injection à l'intérieur d'une région donnée peut aider à réduire ou à prévenir ces réactions.

<u>*Réactions allergiques généralisées*</u>

Les réactions allergiques généralisées sont rares lors de l'insulinothérapie, y compris lors du traitement par HUMALOG (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES). Ces réactions peuvent se traduire par une éruption cutanée généralisée (s'accompagnant de prurit), un essoufflement, une respiration sifflante, un œdème de Quincke et une chute de la tension artérielle (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES).

Les cas graves d'allergie généralisée, notamment la réaction anaphylactique, peuvent mettre la vie du patient en danger (voir la section CONTRE-INDICATIONS).

<u>*Production d'anticorps*</u>

L'insuline peut déclencher une réponse immunitaire, notamment la production d'auto-anticorps (IgG). En règle générale, la présence d'auto-anticorps n'a aucun effet sur la maîtrise de la glycémie. Dans de très rares cas, les auto-anticorps peuvent causer une hyperglycémie (résistance à l'insuline) ou une hypoglycémie (libération inappropriée d'insuline). Les anticorps anti-insuline ont souvent une activité croisée. Les patients qui ont déjà manifesté une réaction allergique à d'autres insulines pourraient avoir une telle réaction lors du traitement par HUMALOG.

Fonction rénale

Les besoins en insuline peuvent diminuer en présence d'une insuffisance rénale.

Études sur la reproduction

Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été réalisée au cours de la grossesse et de l'allaitement chez des femmes traitées par HUMALOG (voir la section TOXICOLOGIE).

Renseignements pour les patients

Il faut informer les patients des bienfaits et des inconvénients possibles du traitement par HUMALOG, y compris des effets indésirables éventuels. De plus, les patients doivent recevoir un enseignement continu et des conseils sur l'insulinothérapie, les options concernant les dispositifs d'administration de l'insuline, la prise en charge du mode de vie, l'autosurveillance de la glycémie, les complications de l'insulinothérapie, la fréquence d'administration et les doses à administrer ainsi que des instructions sur le mode d'emploi du dispositif d'injection, la conservation de l'insuline, les déplacements et autres sujets (voir la PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR).

Il faut conseiller aux patientes diabétiques d'informer leur médecin si elles sont enceintes ou souhaitent le devenir. Il est essentiel de surveiller attentivement la glycémie ainsi que l'état de santé général de ces patientes (voir la section Populations particulières et la PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR).

Populations particulières

Femmes enceintes

HUMALOG peut être administré pendant la grossesse si le traitement est indiqué sur le plan clinique. D'après des données recueillies auprès d'un grand nombre de patientes enceintes exposées au médicament, HUMALOG à 100 unités/mL n'aurait aucun effet indésirable sur la grossesse ni sur la santé du fœtus ou du nouveau-né. Une bonne maîtrise de la glycémie est essentielle en cas de diabète de grossesse ainsi que durant toute la grossesse dans le cas des patientes atteintes de diabète de type 1 ou de type 2. Les besoins en insuline diminuent habituellement au cours du premier trimestre et augmentent au cours des deuxième et troisième trimestres.

Il faut conseiller aux patientes diabétiques d'informer leur médecin si elles sont enceintes ou souhaitent le devenir. Il est essentiel de surveiller attentivement la glycémie ainsi que l'état de santé général de ces patientes. Pendant la période périnatale, le suivi rigoureux des nourrissons de mères atteintes de diabète est recommandé.

Femmes qui allaitent

L'administration des insulines HUMALOG aux femmes qui allaitent n'a pas été étudiée. Il sera peut-être nécessaire d'ajuster la dose d'insuline ou le régime alimentaire des femmes diabétiques qui allaitent.

Enfants (3-18 ans)

Des études cliniques au cours desquelles HUMALOG à 100 unités/mL a été comparé à l'insuline humaine régulière ont été menées auprès d'enfants (61 patients âgés de 3 à 11 ans) et d'enfants et d'adolescents (481 patients âgés de 9 à 18 ans). Les patients traités par HUMALOG à 100 unités/mL ont obtenu une meilleure maîtrise glycémique postprandiale alors que les profils d'innocuité étaient semblables dans les 2 groupes.

Comme chez les adultes, HUMALOG à 100 unités/mL devrait être administré dans les 15 minutes précédant un repas. Si nécessaire, HUMALOG à 100 unités/mL peut être administré peu après le repas (dans les 20 minutes suivant le début du repas).

L'innocuité et l'efficacité d'HUMALOG MIX25 (25 % insuline lispro injectable et 75 % insuline lispro protamine en suspension) et d'HUMALOG MIX50 (50 % insuline lispro injectable et 50 % insuline lispro protamine en suspension) chez les enfants n'ont pas été établies.

Personnes âgées (> 65 ans)

HUMALOG peut être administré aux patients âgés si le traitement est cliniquement indiqué.

On ne dispose pas de données quant à l'incidence de l'âge et du sexe sur la pharmacocinétique d'HUMALOG. Toutefois, lors de vastes études cliniques, l'analyse de sous-groupes formés en fonction de l'âge et du sexe n'a pas révélé de différences quant aux paramètres glycémiques postprandiaux entre HUMALOG à 100 unités/mL et l'insuline humaine régulière.

Lors d’études cliniques menées sur HUMALOG à 100 unités/mL, les taux d’hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) et d’hypoglycémie chez les patients de 65 ans ou plus ne différaient pas de ceux des patients plus jeunes. Le nombre de patients de 65 ans ou plus ayant participé aux études cliniques portant sur HUMALOG MIX25 et HUMALOG MIX50 n’était pas suffisant pour déterminer si la réponse au traitement de ces patients différait de celle des patients plus jeunes.

Lors du choix de la dose pour un patient âgé, il faut, en général, prendre en considération la fréquence accrue d’atteinte de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque et de maladies concomitantes ainsi que les autres pharmacothérapies chez cette population.

Autres maladies

La maîtrise du diabète sucré peut également être compliquée par des maladies telles que l’acromégalie, le syndrome de Cushing, l’hyperthyroïdisme et le phéochromocytome.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Autosurveillance de la glycémie

Lors du traitement par l’insuline, y compris HUMALOG, il faut envisager le recours à l’autosurveillance de la glycémie à intervalles réguliers afin d’obtenir une maîtrise optimale de la glycémie (voir la PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR). Le taux d’HbA_{1c} doit être mesuré tous les 3 à 4 mois chez tous les patients qui prennent de l’insuline.

EFFETS INDÉSIRABLES

Organisme entier – Réactions allergiques

Les réactions allergiques locales peuvent se manifester chez les patients sous la forme de rougeur, d’enflure ou de démangeaisons au point d’injection. Ces réactions mineures disparaissent habituellement en quelques jours ou en quelques semaines. Dans certains cas, ces réactions peuvent être liées à des facteurs autres que l’insuline, comme des substances irritantes contenues dans les nettoyants pour la peau ou une mauvaise technique d’injection.

Les réactions allergiques généralisées à l’insuline sont moins fréquentes, mais elles peuvent être plus graves. Elles se traduisent par des éruptions cutanées sur tout le corps, un essoufflement, une respiration sifflante, une chute de la tension artérielle, un pouls rapide ou des sueurs. Les cas graves d’allergie généralisée peuvent mettre la vie du patient en danger.

Peau et annexes cutanées – Réaction au point d’injection, lipodystrophie, prurit, éruption cutanée

Dans de rares cas, l’injection sous-cutanée d’insuline peut entraîner une lipoatrophie (régression du tissu adipeux) ou une lipohypertrophie (augmentation du volume ou épaississement du tissu adipeux). Il faut recommander aux patients de consulter leur médecin s’ils remarquent de telles réactions. La modification de la technique d’injection pourrait atténuer ce problème.

Métabolisme – L’hypoglycémie est l’effet indésirable le plus fréquent chez les diabétiques traités par l’insuline. Une hypoglycémie grave peut causer une perte de connaissance et, dans des cas extrêmes, la mort.

Perfusion sous-cutanée continue d'insuline – HUMALOG à 100 unités/mL SEULEMENT

Lors d'une étude croisée à 3 groupes, multicentrique, contrôlée, à répartition aléatoire et sans insu, menée pendant 39 semaines auprès de patients atteints de diabète de type 1, on a observé des taux semblables d'occlusions perceptibles du cathéter de perfusion chez des patients prenant différents analogues d'insuline à action rapide, y compris HUMALOG, de l'insuline aspart et de l'insuline glulisine (voir figure 1).

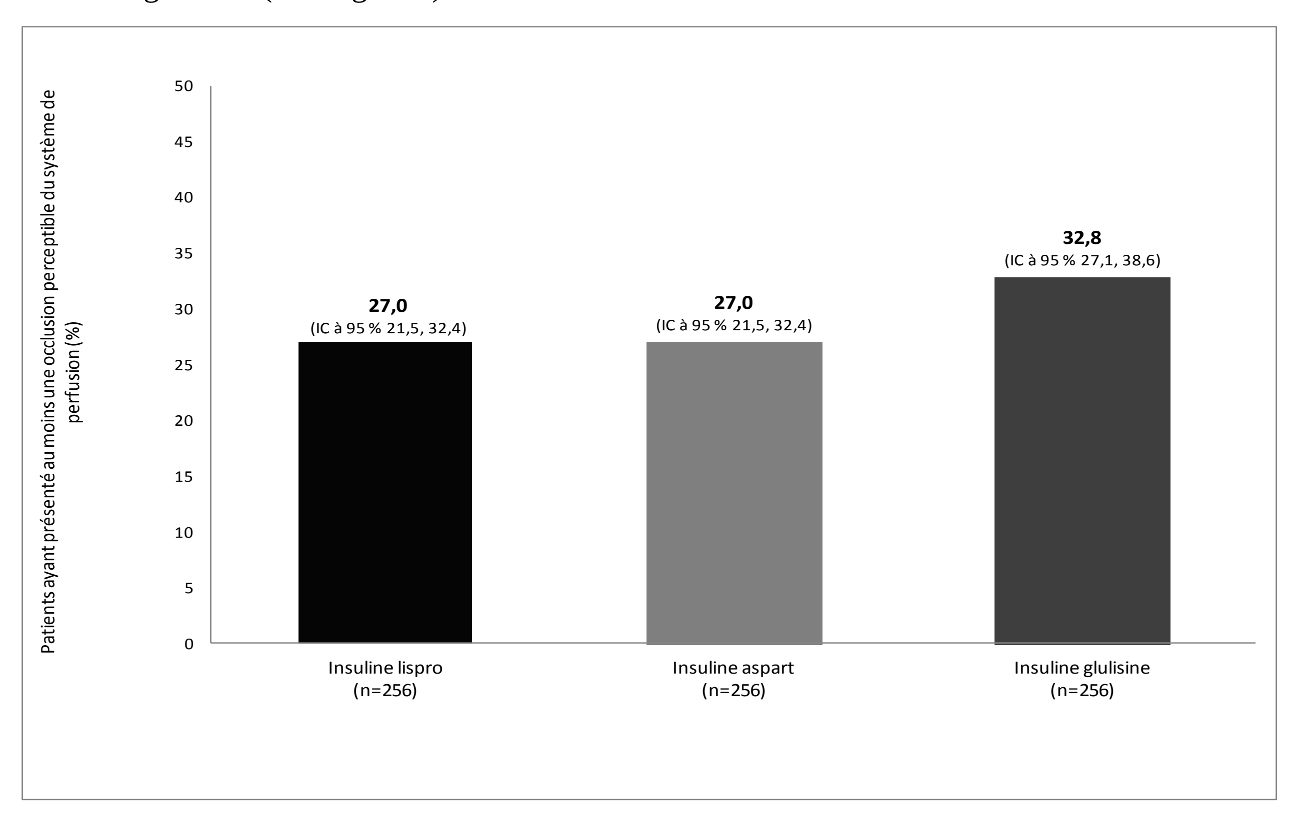


Figure 1. Patients ayant présenté au moins une occlusion perceptible du système de perfusion (%) sur une période de 13 semaines

Lors d'une étude croisée à répartition aléatoire menée pendant 12 semaines auprès de patients adultes atteints de diabète de type 1 (n=39), les taux d'occlusions perceptibles du cathéter de perfusion et de réactions au point de perfusion observés chez les patients prenant HUMALOG à 100 unités/mL étaient semblables à ceux observés chez les patients prenant de l'insuline humaine régulière (tableau 1).

Tableau 1. Taux d'occlusions du cathéter et de réactions au point de perfusion

	HUMALOG à 100 unités/mL (n = 38)	**Insuline humaine régulière à 100 unités/mL** (n = 39)
Nombre d'occlusions du cathéter par mois	0,09	0,10
Réactions au point de perfusion	2,6 % (1/38)	2,6 % (1/39)

Effets indésirables signalés après la commercialisation

Des cas d'œdème ont été signalés lors de l'administration d'insuline, y compris HUMALOG, particulièrement lorsque l'intensification de l'insulinothérapie permet d'améliorer un mauvais contrôle métabolique.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Les interactions médicamenteuses avec les préparations d'insuline, y compris les insulines HUMALOG, peuvent inclure les suivantes :

Les besoins en insuline peuvent diminuer lors de la prise d'hypoglycémiants oraux, d'octréotide, de salicylés, de sulfamides, de certains antidépresseurs (inhibiteurs de la monoamine oxydase), de bêtabloquants non sélectifs, d'alcool, d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II et de stéroïdes anabolisants.

Certains médicaments peuvent augmenter les besoins en insuline; ces médicaments comprennent, entre autres, les contraceptifs oraux, les diurétiques thiazidiques, les glucocorticoïdes, les hormones thyroïdiennes, les sympathomimétiques et le danazol. L'action hypoglycémiante de l'insuline peut également être entravée par la phénytoïne.

Certaines hormones tendent à neutraliser les effets hypoglycémiants de l'insuline, par exemple, l'hormone de croissance, la corticotrophine, les glucocorticoïdes, les hormones thyroïdiennes et le glucagon. L'adrénaline inhibe non seulement la sécrétion de l'insuline, mais elle stimule également la transformation du glycogène en glucose. Par conséquent, la présence d'acromégalie, d'un syndrome de Cushing, d'hyperthyroïdisme et d'un phéochromocytome complique le traitement du diabète.

Les besoins en insuline peuvent être augmentés, diminués ou stables chez les patients recevant des diurétiques.

Pour éviter tout risque d'apparition ou d'aggravation d'une insuffisance cardiaque, l'administration d'une TZD en association avec de l'insuline n'est pas indiquée (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Le patient doit consulter son médecin lorsqu'il prend d'autres médicaments en plus d'HUMALOG.

Interactions médicament-mode de vie

L'hypoglycémie peut être provoquée par un excès d'insuline dans le sang par rapport à la quantité d'aliments consommée ou par une dépense d'énergie trop importante, ou les 2 à la fois. L'omission d'un repas ou une activité physique intense et imprévue peuvent causer une hypoglycémie (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et SURDOSAGE).

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

La posologie d'HUMALOG, d'HUMALOG MIX25 ou d'HUMALOG MIX50 est déterminée par le médecin en fonction des besoins du patient.

Bien que les insulines HUMALOG aient un début d'action plus rapide et une durée d'action plus courte que l'insuline humaine régulière, les posologies sont comparables. La posologie d'une insuline HUMALOG, comme celle de toutes les autres préparations d'insuline, est fonction des besoins particuliers du patient et doit reposer sur la quantité d'insuline et la fréquence d'administration nécessaires pour maintenir la glycémie aussi près de la normale que possible.

Des ajustements supplémentaires de la posologie peuvent s'imposer en cas d'insuffisance rénale, de maladie intercurrente ou de troubles affectifs.

Un ajustement de la posologie peut aussi s'imposer lorsque les patients accroissent leur activité physique ou modifient leur alimentation habituelle.

Dose recommandée et ajustement posologique

Nouveaux patients

Chez les patients qui reçoivent de l'insuline pour la première fois, le traitement par une insuline HUMALOG peut être instauré de la même façon que celui par une insuline de source animale ou une insuline humaine.

On doit surveiller de près les patients pendant la période d'ajustement.

Patients qui changent d'insuline

Chez les patients qui passent à une insuline HUMALOG, il faut administrer la même dose et utiliser le même schéma posologique. Toutefois, certains patients passant à HUMALOG peuvent nécessiter une posologie différente de celle de leur insuline précédente. L'analyse d'une base de données sur les patients atteints de diabète de type 1 a indiqué que les besoins en insuline basale ont augmenté de 0,04 U/kg tandis que les besoins d'HUMALOG ont diminué de 0,03 U/kg après 1 an de traitement. Chez les patients atteints de diabète de type 2, les besoins en insuline à courte durée d'action et en insuline basale ont augmenté légèrement après 1 an de traitement par HUMALOG et HUMULIN R.

Optimisation de la maîtrise glycémique

Afin d'optimiser la maîtrise de la glycémie, il peut être nécessaire d'apporter des changements à la dose quotidienne totale, au nombre d'injections par jour ou au moment des injections chez les patients utilisant une insuline HUMALOG.

Il a été démontré qu'une fois le traitement par HUMALOG instauré, la réévaluation et l'ajustement, au besoin, du traitement par l'insuline basale (dose et nombre d'injections) permettaient d'optimiser la maîtrise glycémique globale.

Administration

HUMALOG est une solution limpide et incolore. Il est important de toujours examiner l'apparence de la fiole ou de la cartouche d'HUMALOG avant d'administrer le produit. Il ne doit pas être utilisé si le contenu est trouble, inhabituellement visqueux ou gélifié, ou légèrement coloré, ou s'il renferme des précipités, si des grumeaux flottent dans la solution, ou si des particules semblent adhérer aux parois ou au fond de la fiole ou de la cartouche.

HUMALOG à 100 unités/mL doit être administré par injection sous-cutanée ou de façon continue à l'aide d'une pompe à perfusion sous-cutanée d'insuline. On peut aussi recourir à l'injection intramusculaire bien que celle-ci ne soit pas recommandée. Lorsqu'HUMALOG est administré par perfusion sous-cutanée continue à l'aide d'une pompe externe, l'insuline HUMALOG contenue dans le réservoir devrait être changée au moins tous les 14 jours. Les systèmes de perfusion devraient être changés selon les instructions du fabricant (3 jours sont habituellement recommandés) ou selon les directives des professionnels de la santé. L'administration par voie intraveineuse est également possible dans les mêmes conditions que celles de l'insuline humaine régulière. Lorsqu'il est employé comme insuline prandiale, HUMALOG devrait être administré dans les 15 minutes précédant un repas ou peu après le repas lorsque cela est nécessaire (dans les 20 minutes suivant le début du repas).

HUMALOG à 200 unités/mL est administré en injection sous-cutanée et doit être réservé au traitement des patients atteints de diabète qui ont besoin de doses quotidiennes de plus de 20 unités d'insuline à action rapide. HUMALOG à 200 unités/mL ne doit pas être retiré du dispositif pré-rempli ni mélangé avec quelque autre forme d'insuline que ce soit (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). HUMALOG à 200 unités/mL ne doit pas être administré par voie intraveineuse ni à l'aide d'une pompe de perfusion sous-cutanée, étant donné que ces modes d'administration n'ont pas été étudiés.

HUMALOG MIX25 et HUMALOG MIX50 sont des suspensions blanches. Elles ne doivent être administrées que par injection sous-cutanée et non par voie intraveineuse. HUMALOG MIX25 et HUMALOG MIX50 agissent plus rapidement sur la glycémie que l'insuline humaine régulière et devraient par conséquent être administrées dans les 15 minutes qui précédent le repas.

L'injection sous-cutanée, effectuée de préférence par le patient, doit se faire dans la partie supérieure des bras, les cuisses, les fesses ou l'abdomen. Par rapport à HUMULIN R, HUMALOG conserve son début d'action plus rapide et sa durée d'action plus courte quel que soit le point d'injection sous-cutanée. Il y a donc lieu de faire la rotation des points d'injection, de façon à ne pas utiliser le même point plus de 1 fois par mois environ.

Des précautions s'avèrent nécessaires pour éviter d'injecter l'insuline dans un vaisseau sanguin. Il ne faut pas frotter le point d'injection.

Directives d'utilisation et de manipulation

Afin de prévenir la transmission possible de maladies, les patients ne doivent jamais partager un même stylo ou une même cartouche HUMALOG, HUMALOG à 200 unités/mL, HUMALOG MIX25 ou HUMALOG MIX50, même si l'aiguille sur le dispositif d'injection a été changée.

Mélange d'insulines

Mélanger HUMALOG à 100 unités/mL avec HUMULIN N ne diminue pas le taux d'absorption ni la biodisponibilité totale d'HUMALOG. Administré seul ou mélangé avec HUMULIN N,

HUMALOG entraîne une absorption et un effet hypoglycémiant plus rapides que l'insuline humaine régulière.

Si HUMALOG à 100 unités/mL est mélangé avec une insuline à action prolongée, il doit être prélevé avant l'insuline à action prolongée afin d'éviter que cette insuline ne donne à HUMALOG à 100 unités/mL un aspect trouble. HUMALOG à 100 unités/mL doit être injecté aussitôt mélangé. Les mélanges ne doivent pas être administrés par voie intraveineuse. Lorsqu'il est administré à l'aide d'une pompe à perfusion sous-cutanée d'insuline, HUMALOG à 100 unités/mL ne devrait pas être dilué ni mélangé avec quelque autre forme d'insuline que ce soit.

HUMALOG à 200 unités/mL ne doit pas être mélangé avec quelque autre forme d'insuline que ce soit.

Les effets du mélange d'HUMALOG, d'HUMALOG MIX25 ou d'HUMALOG MIX50 avec des insulines de source animale ou des préparations d'insuline humaine d'autres fabricants n'ont pas été étudiés. Il n'est donc pas recommandé de faire ces mélanges.

SURDOSAGE

Puisque les insulines HUMALOG commencent à agir rapidement, il est important que l'administration de cet analogue de l'insuline soit rapprochée des repas (dans les 15 minutes précédant un repas). Si nécessaire, HUMALOG peut être administré peu après le repas (dans les 20 minutes suivant le début du repas). Un écart important pourrait exposer le patient à un risque d'hypoglycémie.

Il n'existe aucune définition précise du surdosage d'insuline parce que les concentrations sériques de glucose résultent d'interactions complexes entre les taux d'insuline, la biodisponibilité du glucose et d'autres processus métaboliques. L'hypoglycémie peut survenir à la suite d'un excès d'insuline ou d'HUMALOG relativement à l'apport alimentaire et à la dépense énergétique ou chez les patients qui ont une infection ou qui sont malades (surtout en cas de diarrhée ou de vomissements).

L'hypoglycémie peut entraîner de l'apathie, de la confusion, des palpitations, des céphalées, des sueurs et des vomissements.

Les épisodes d'hypoglycémie légère peuvent être traités par l'administration orale de glucose ou d'aliments contenant du sucre.

On peut corriger une hypoglycémie modérée à grave par l'administration de glucagon par voie intramusculaire ou sous-cutanée, suivie de glucides par voie orale lorsque le patient est suffisamment rétabli. Les patients qui ne réagissent pas au glucagon doivent recevoir une solution de glucose par voie intraveineuse.

Les patients qui sont incapables de prendre des glucides par voie orale ou qui sont sans connaissance doivent recevoir une solution de glucose par voie intraveineuse sous surveillance médicale ou une injection de glucagon (intramusculaire ou sous-cutanée). Dès que le patient a repris connaissance, il doit prendre des glucides par voie orale.

Pour connaître le traitement d’un surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d’action

L’insuline lispro, le principe actif dans HUMALOG à 100 unités/mL, HUMALOG à 200 unités/mL, HUMALOG MIX25 et HUMALOG MIX50, résulte de l’inversion de la lysine et de la proline entre les acides aminés 28 et 29 de la partie terminale C de la chaîne B de l’insuline humaine. Ce changement de la séquence des acides aminés modifie légèrement les propriétés physico-chimiques de la molécule par rapport à celles de l’insuline humaine naturelle de sorte que l’auto-association de l’insuline lispro est beaucoup moins marquée que celle de l’insuline régulière et la dissociation en monomères beaucoup plus rapide. L’insuline lispro est ainsi absorbée plus rapidement dans les tissus sous-cutanés que l’insuline soluble régulière, et sa durée d’action est aussi plus courte.

L’inversion de la lysine et de la proline dans l’insuline lispro est identique à celle qu’on retrouve sur la chaîne B des facteurs de croissance insulinomimétiques de type 1 (IGF-1). On sait que l’incidence d’auto-association est moins élevée avec l’IGF-1 qu’avec l’insuline humaine. L’incorporation de cette caractéristique des IGF-1 dans la molécule d’insuline humaine modifie de façon marquée les propriétés physico-chimiques de l’insuline lispro obtenue, mais n’altère pas significativement son action pharmacodynamique parce que la partie terminale de la chaîne B ne participe pas à l’interaction de l’insuline avec le récepteur de l’insuline. Des expériences *in vitro* ont montré que l’insuline lispro interagit avec le récepteur de l’insuline de la même façon que l’insuline humaine régulière. Même si son affinité pour le récepteur de l’IGF-1 est plus grande (1,5 fois plus grande) que celle de l’insuline humaine régulière, elle est nettement inférieure à celle de l’IGF-1 même (plus de 1 000 fois moindre). Cette affinité ne favorise pas la croissance cellulaire à un plus haut degré que l’insuline humaine dans différents tests biologiques.

L’activité principale des insulines, y compris HUMALOG, HUMALOG MIX25 et HUMALOG MIX50, est la régulation du métabolisme du glucose. De plus, toutes les insulines ont plusieurs actions anabolisantes et anticataboliques sur de nombreux tissus de l’organisme. Dans le muscle et d’autres tissus (sauf le cerveau), l’insuline entraîne le transport intracellulaire rapide du glucose et des acides aminés, favorise l’anabolisme et inhibe le catabolisme des protéines. Dans le foie, l’insuline favorise l’absorption et le stockage du glucose sous forme de glycogène, inhibe la gluconéogenèse et favorise la conversion de l’excès de glucose en gras.

Pharmacodynamique et pharmacocinétique

HUMALOG à 100 unités/mL

HUMALOG est absorbé plus rapidement dans les tissus sous-cutanés que l’insuline soluble régulière, et sa durée d’action est aussi plus courte. Vu son début d’action rapide, HUMALOG doit être administré dans les 15 minutes précédant un repas. Si nécessaire, HUMALOG peut être administré peu après le repas (dans les 20 minutes suivant le début du repas).

Généralement, l'insulinémie consécutive à l'injection sous-cutanée de l'insuline régulière atteint sa valeur maximale plus tard et demeure élevée pendant une période plus longue que celle qui résulte de la sécrétion pancréatique normale d'insuline chez les non-diabétiques. L'insuline régulière est souvent incapable de maîtriser adéquatement les oscillations glycémiques postprandiales parce que la quantité d'insuline régulière alors requise entraîne souvent une hypoglycémie tardive. En permettant d'obtenir plus rapidement une insulinémie plus élevée tout en ayant une durée d'action plus courte (2-5 heures), HUMALOG diminue les oscillations glycémiques pendant et après les repas et réduit les risques d'hypoglycémie.

En utilisant la méthode du clamp hyperinsulinémique euglycémique chez des sujets sains volontaires, on a comparé une dose de 10 unités d'HUMALOG à 100 unités/mL à HUMULIN R. Les doses ont été administrées par voie sous-cutanée; une dose supplémentaire de 10 unités d'insuline régulière a été administrée par voie intraveineuse pour servir de référence absolue.

Avec HUMALOG à 100 unités/mL, les concentrations maximales d'insuline (C_{max}) étaient atteintes plus rapidement (T_{max}) et étaient statistiquement plus élevées qu'avec HUMULIN R. L'absorption totale était comparable, et les concentrations sériques en fonction du temps non statistiquement différentes, comme le démontrent les surfaces sous la courbe (SSC; tableaux 2 et 3).

Tableau 2. Paramètres pharmacodynamiques d'HUMALOG à 100 unités/mL et d'HUMULIN R à 100 unités/mL chez des volontaires sains

Moyenne	HUMALOG à 100 unités/mL	HUMULIN R à 100 unités/mL
Durée d'action (h)*	3,5-4,75 h	5,0-7,5 h
Début d'action (h)*	0,5-0,75 h	0,5-1,0 h
Pic d'action (h)*	0,75-2,5 h	0,75-4,5 h

* Résultats tirés d'un modèle de couplage pharmacocinétique-pharmacodynamique

Tableau 3. Paramètres pharmacocinétiques d'HUMALOG à 100 unités/mL et d'HUMULIN R à 100 unités/mL chez des volontaires sains

Moyenne ± écart-type	HUMALOG à 100 unités/mL	HUMULIN R à 100 unités/mL
T_{max} (min)	53 ± 30	101 ± 40
C_{max} (ng/mL)	3,20 ± 1,33	1,79 ± 0,77
SSC (ng•min/mL)	380 ± 52,2	423 ± 71,8

Des études pharmacocinétiques ultérieures chez des patients atteints de diabète de type 1 ont confirmé une augmentation significativement plus rapide de l'insulinémie et une demi-vie

plasmatique plus brève après injection d’HUMALOG à 100 unités/mL par rapport à HUMULIN R (figure 2).

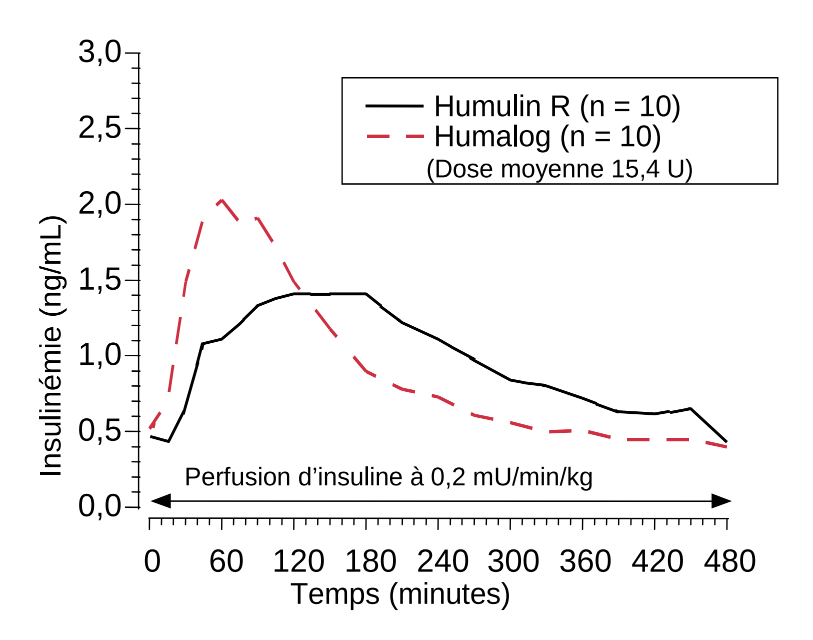


Figure 2. Insulinémie moyenne chez des patients atteints de diabète de type 1 après une injection d’HUMULIN R et d’HUMALOG à 100 unités/mL (perfusion d’insuline basale à 0,2 mU/min/kg)

Maîtrise glycémique postprandiale et globale : Lors d’essais cliniques, après 1 an, la diminution des oscillations glycémiques durant et après les repas était constante avec HUMALOG à 100 unités/mL, bien que pas toujours significative, par comparaison avec HUMULIN R. Toutefois, il n’y avait aucune différence significative entre les taux d’HbA_{1c} dans les 2 groupes de traitement. Ces études étaient spécifiquement conçues pour évaluer l’administration d’insuline au moment des repas, sans optimisation de l’insuline basale.

Des études cliniques menées par la suite ont permis de démontrer que, lors d’une insulinothérapie intensive avec optimisation de l’insuline basale, HUMALOG à 100 unités/mL maîtrisait la glycémie postprandiale et contribuait à abaisser les taux d’HbA_{1c} mieux que l’insuline humaine régulière, sans augmenter le risque d’hypoglycémie.

Hypoglycémie : Dans les essais en parallèle de 1 an, la fréquence d’hypoglycémie n’était pas statistiquement significative (HUMALOG à 100 unités/mL, n = 543; HUMULIN R, n = 561). Cependant, elle était nettement inférieure avec HUMALOG dans un essai croisé de 6 mois mené chez des patients atteints de diabète de type 1 (n = 1 008). Cet essai a également démontré une diminution significative des épisodes d’hypoglycémie nocturne avec HUMALOG.

Administration à l’aide d’une pompe à perfusion :

Il a été démontré que, lorsqu'il est administré à l'aide d'une pompe à perfusion sous-cutanée d'insuline, HUMALOG à 100 unités/mL entraîne une plus forte réduction des taux d'HbA_{1c} que l'insuline humaine régulière, sans augmenter le risque d'hypoglycémie. Au cours d'essais cliniques où on l'a comparé à l'insuline humaine régulière, HUMALOG à 100 unités/mL a produit de façon constante une amélioration significative des taux d'HbA_{1c} dans l'intervalle allant de 0,33 à 0,65 %.

Insuffisance hépatique :

Certaines études sur l'insuline humaine ont révélé une augmentation des taux d'insuline circulante chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Lors d'une étude sur 22 patients atteints de diabète de type 2, l'insuffisance hépatique n'a pas influencé l'absorption sous-cutanée ni le devenir général d'HUMALOG comparativement aux patients n'ayant aucun antécédent d'insuffisance hépatique. Dans cette étude, HUMALOG a maintenu son absorption et son élimination plus rapides comparativement à l'insuline humaine régulière. Une surveillance étroite de la glycémie et des ajustements de la dose d'insuline, y compris HUMALOG, pourraient être nécessaires chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

Insuffisance rénale :

Certaines études sur l'insuline humaine ont révélé une augmentation des taux d'insuline circulante chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Lors d'une étude sur 25 patients atteints de diabète de type 2 présentant divers degrés de fonction rénale (de la fonction rénale normale à l'insuffisance grave, y compris l'insuffisance rénale terminale), les différences pharmacocinétiques entre HUMALOG et l'insuline humaine régulière se maintenaient généralement. Toutefois, la sensibilité des patients à l'insuline était différente, avec une augmentation de la réponse à l'insuline à mesure que la fonction rénale déclinait. Une surveillance étroite de la glycémie et des ajustements de la dose d'insuline, y compris HUMALOG, pourraient être nécessaires chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

HUMALOG MIX25 ET HUMALOG MIX50 :

L'insuline lispro protamine en suspension (NPL) est une préparation protaminique à action intermédiaire de l'insuline lispro dont les profils d'absorption et d'activité sont semblables à ceux d'HUMULIN N (insuline isophane). Des mélanges fixes d'insuline lispro injectable et d'insuline lispro protamine en suspension procurent l'action hypoglycémiante rapide associée à l'insuline lispro injectable en combinaison avec l'activité hypoglycémiante intermédiaire associée à l'insuline lispro protamine en suspension.

La gamme des insulines HUMALOG comprend des mélanges fixes de 25 % d'insuline lispro injectable et de 75 % d'insuline lispro protamine en suspension (HUMALOG MIX25), ainsi que de 50 % d'insuline lispro injectable et de 50 % d'insuline lispro protamine en suspension (HUMALOG MIX50). Les profils pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de divers mélanges fixes ont été étudiés en utilisant la méthode du clamp hyperinsulinémique euglycémique. L'action rapide de l'insuline lispro a été maintenue pour chacun des mélanges. De plus, chaque mélange avait un profil pharmacocinétique et glucodynamique distinct.

CONSERVATION ET STABILITÉ

Avant la première utilisation, les préparations d'HUMALOG doivent être conservées au réfrigérateur, entre 2 et 8 °C. On ne doit pas les congeler ni les exposer à la chaleur excessive ou aux rayons du soleil. Les cartouches, fioles et stylos pré-remplis en cours d'utilisation doivent être conservés à la température ambiante (à moins de 30 °C et à l'abri des sources directes de chaleur et de lumière), puis jetés après 28 jours. N'utilisez pas les insulines HUMALOG après la date de péremption étampée sur l'étiquette.

Lorsqu'HUMALOG à 100 unités/mL est administré par perfusion sous-cutanée continue à l'aide d'une pompe externe, l'insuline HUMALOG à 100 unités/mL contenue dans le réservoir devrait être changée au moins tous les 14 jours. Les systèmes de perfusion devraient être changés selon les instructions du fabricant (3 jours sont habituellement recommandés) ou selon les directives des professionnels de la santé.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

HUMALOG (insuline lispro injectable) à 100 unités/mL est une solution aqueuse, limpide et incolore destinée à l'administration par voie parentérale et présentée dans des fioles, des cartouches ou des dispositifs pré-remplis d'administration de l'insuline :

- Fiole, 10 mL
- Fiole, 3 mL
- Cartouche, 3 mL, 5 cartouches/boîte
- KwikPen, stylo pré-rempli, 3 mL, 5 stylos/boîte

HUMALOG (insuline lispro injectable) à 200 unités/mL est une solution aqueuse, limpide et incolore destinée à l'administration par voie parentérale et présentée dans un dispositif pré-rempli d'administration de l'insuline :

- KwikPen, stylo pré-rempli, 3 mL, 5 stylos/boîte
- KwikPen, stylo pré-rempli, 3 mL, 2 stylos/boîte

HUMALOG MIX25 (25 % insuline lispro injectable, 75 % insuline lispro protamine en suspension) est une suspension blanche destinée à l'administration par voie parentérale et présentée dans des cartouches ou des dispositifs pré-remplis d'administration de l'insuline :

- Cartouche, 3 mL, 5 cartouches/boîte
- KwikPen, stylo pré-rempli, 3 mL, 5 stylos/boîte

HUMALOG MIX50 (50 % insuline lispro injectable, 50 % insuline lispro protamine en suspension) est une suspension blanche destinée à l'administration par voie parentérale et présentée dans des cartouches ou des dispositifs pré-remplis d'administration de l'insuline :

- Cartouche, 3 mL, 5 cartouches/boîte
- KwikPen, stylo pré-rempli, 3 mL, 5 stylos/boîte

Les formats et présentations ne sont pas nécessairement tous commercialisés.

Les cartouches sont conçues pour être utilisées avec les dispositifs d'administration de Lilly. On ne doit pas mélanger d'autres insulines dans les cartouches d'HUMALOG à 100 unités/mL, d'HUMALOG MIX25 ou d'HUMALOG MIX50 ni les réutiliser.

Ingrédients non médicinaux : HUMALOG à 100 unités/mL contient du glycérol, du phosphate disodique, du *m*-crésol, du zinc (sous forme d'ions) et de l'eau pour injection. De l'acide chlorhydrique ou de l'hydroxyde de sodium peut être ajouté pour ajuster le pH.

HUMALOG MIX25 et HUMALOG MIX50 contiennent également du phénol liquéfié, du sulfate de protamine et de l'oxyde de zinc.

HUMALOG à 200 unités/mL contient du glycérol, de la trométhamine, du *m*-crésol, de l'oxyde de zinc, de l'acide chlorhydrique, de l'hydroxyde de sodium (pour ajuster le pH) et de l'eau pour injection.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

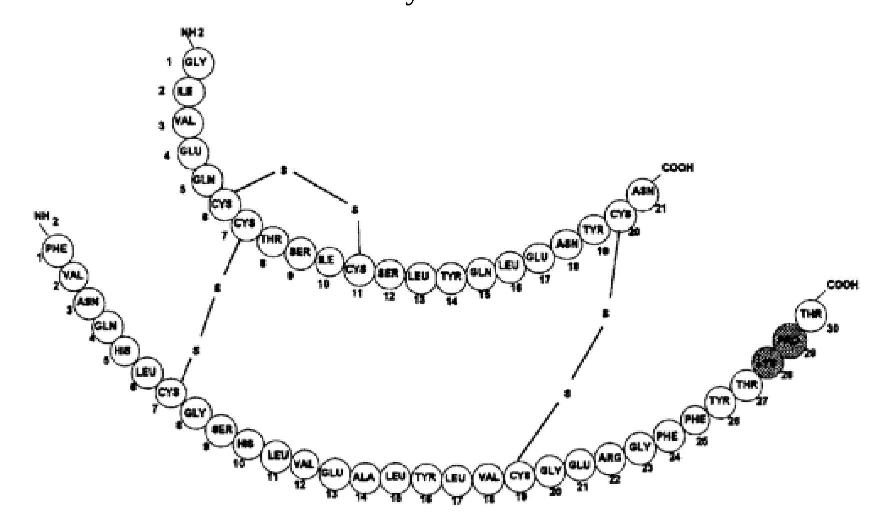
Dénomination commune : Insuline lispro

Nom chimique : Analogue (Lys [B28], Pro [B29]) de l'insuline humaine (source ADN recombiné)

Formule moléculaire : $C_{257}H_{383}N_{65}O_{77}S_6$

Poids moléculaire : 5 808

Formule développée : L'insuline lispro possède la même structure que l'insuline humaine, à l'exception des acides aminés 28 et 29 de la chaîne B; les positions B28 et B29 sont occupées respectivement par la lysine et la proline dans l'analogue, et inversement par la proline et la lysine dans l'insuline humaine.



Description : Les cristaux d'insuline lispro-zinc se présentent sous forme d'un solide blanc à blanc cassé

Profil de solubilité : Soluble dans
l'acide chlorhydrique 0,01 M
le sulfate de sodium 0,2 M, pH 2,3
le phosphate de sodium 0,2 M, pH 2,2
le bicarbonate d'ammonium 0,4 M, pH 7,5

pHi : Environ 5,65

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

L'absorption de l'insuline dépend de la dissociation de l'insuline hexamérique qui se forme aux concentrations des préparations commerciales d'insuline. La formation d'hexamères se produit par l'auto-association des molécules d'insuline dans la partie terminale C de la chaîne B. L'un des sites de l'IGF-1 a une certaine homologie avec l'insuline humaine.

Des études antérieures ont démontré que l'IGF-1 ne forme pas d'hexamères. On a également remarqué qu'au site de l'IGF-1 qui est analogue aux positions 28 et 29 de la chaîne B de l'insuline humaine, la séquence des acides aminés est lysine-proline, soit l'inverse de la séquence dans l'insuline humaine. La mise au point des insulines HUMALOG (insuline lispro) est basée sur l'inversion de ces 2 acides aminés par rapport à la séquence de l'insuline humaine.

En l'absence d'excipients, l'insuline lispro manifeste peu de tendance à l'auto-association. Contrairement à l'insuline soluble, l'insuline lispro ne formera pas d'hexamères, ni de cristaux, sauf en présence de zinc ou de phénol ou de *m*-crésol. Ces derniers sont largement utilisés comme agents de conservation dans les préparations pharmaceutiques d'insuline. Ainsi, par un mécanisme unique, les préparations d'insuline lispro sont stabilisées contre la dégradation physique et chimique, mais se dissocient plus rapidement que les préparations d'insuline traditionnelles après l'injection.

En solution diluée, l'insuline lispro se dissocie en monomères presque immédiatement, vu la libération rapide du phénol ou du *m*-crésol des complexes insuline-zinc. On présume qu'un phénomène semblable survient après l'injection sous-cutanée. À remarquer que l'adjonction de zinc et de *m*-crésol aux préparations d'insuline lispro ralentit légèrement l'absorption comparativement aux solutions de cristaux d'insuline lispro pure, mais les préparations d'insuline lispro sont absorbées plus vite que les préparations solubles d'insuline régulière et conservent leurs avantages glucodynamiques.

Pharmacologie préclinique

Comme on le décrit ci-après, l'inversion minime de la séquence des acides aminés ne modifie pas significativement les propriétés biologiques de l'insuline lispro. Des études *in vivo* ont été menées chez le rat, le lapin et le chien, ainsi que dans 2 modèles différents chez le porc. Ces études ont démontré que le pouvoir hypoglycémiant de l'insuline lispro est équivalent à celui de l'insuline humaine. L'étude chez le chien et l'une des 2 études chez le porc ont également démontré de façon très convaincante l'absorption plus rapide de l'insuline lispro aux points d'injection sous-cutanée.

Études in vitro

L'insuline lispro a été comparée à l'insuline humaine et déclarée aussi puissante en ce qui concerne la fixation aux récepteurs de l'insuline dans le placenta humain et la stimulation de l'absorption du glucose marqué (^{14}C) dans des cellules adipeuses de rat. On a montré que l'insuline lispro manifestait une affinité légèrement plus grande (environ 1,5 fois) que celle de l'insuline humaine pour les récepteurs de l'IGF-1 dans le placenta et les muscles squelettiques humains. Toutefois, l'affinité de l'insuline lispro et celle de l'insuline humaine sont approximativement 0,001 fois celle de l'IGF-1.

Dans une étude, on a observé que l’insuline lispro était environ 2 fois plus puissante que l’insuline humaine pour stimuler l’incorporation de thymidine marquée (3H) dans les cellules musculaires lisses de l’aorte humaine (mesure de la prolifération cellulaire). Dans une autre étude, l’insuline lispro et l’insuline humaine se sont révélées de puissance égale pour stimuler la croissance des cellules épithéliales mammaires humaines (dose efficace 50 % [DE_{50}] de l’insuline, 16,0 ± 3,0 nM; DE_{50} de l’insuline lispro, 18,6 ± 4,0 nM, n = 4, *p* = NS).

Études in vivo

Épreuve d’hypoglycémie chez le rat : Des études menées chez des rats mâles normaux ont montré que la dose efficace requise pour entraîner une réponse hypoglycémique de 50 % (DE_{50} ± erreur-type) était de 7,2 ± 0,3 µg/kg pour l’insuline lispro et de 7,8 ± 0,1 µg/kg pour l’insuline humaine. Dans cette étude, l’analogue était 108 % plus actif que l’insuline humaine; aucune différence n’a été observée dans le profil d’activité dans le temps.

Épreuve d’hypoglycémie chez le lapin : Une épreuve de prolongation (*British Prolongation Test*) modifiée a été menée chez 95 lapins pour comparer l’insuline lispro à 40 U d’HUMULIN R. La préparation d’insuline lispro avait aussi été dosée à 40 U/mL en présumant une pleine puissance (c.-à-d., 28,85 U/mg de protéine). Des échantillons de sang ont été prélevés 20, 40, 60, 90, 120, 150 et 210 minutes après les injections sous-cutanées de chaque insuline (0,2 U/kg). Les profils de la glycémie qui en ont résulté étaient pratiquement identiques, à l’exception d’une glycémie significativement moindre après 20 minutes pour l’insuline lispro.

Études chez le chien : Plusieurs études destinées à déterminer la gamme posologique et le profil d’activité dans le temps ont été menées chez le chien pour comparer l’insuline lispro à diverses préparations d’insuline humaine. Un plan expérimental optimal comportait l’administration sous-cutanée d’insuline lispro et d’HUMULIN R à raison de 0,1 U/kg (les 2 insulines étaient dosées à 100 U/mL). La glycémie a diminué plus rapidement et est retournée à la normale plus vite chez les chiens traités par l’insuline lispro. De même, les concentrations sériques du composé ont augmenté plus rapidement que celles de l’insuline humaine.

Études chez le porc : Des castrats de race croisée pesant de 60 à 85 kg ont reçu des injections sous-cutanées d’insuline lispro ou d’HUMULIN R, chacune dosée à 20 U/mL. Ce modèle animal était très sensible aux 2 insulines, une dose de 0,1 U/kg entraînant une réduction de la glycémie allant jusqu’à 75 %. Une dose de 0,025 U/kg de l’une ou l’autre des 2 insulines a fait chuter la glycémie de 23 %, mais des données probantes indiquaient une action plus rapide avec l’insuline lispro.

La cinétique de l’insuline lispro a été comparée à celle d’HUMULIN R chez 12 porcs porteurs de cathéters veineux et artériels implantés au préalable dans la jugulaire par voie chirurgicale. Les animaux tenus à jeun pendant 20 heures ont été soumis à 2 études : i) une injection intraveineuse et ii) une injection sous-cutanée (300 mU/kg) d’insuline ou d’analogue. On a présumé que la cinétique de l’insuline était linéaire dans la gamme des concentrations étudiées, et les vitesses d’absorption de l’insuline et des analogues ont été calculées par la méthode de déconvolution de leurs concentrations plasmatiques après injection sous-cutanée au moyen de la courbe de décroissance intraveineuse correspondante. Une normoglycémie a été maintenue par la perfusion de glucose à l’aide d’un régulateur de débit du glucose. Le profil d’absorption dans le temps était le suivant : les pourcentages d’absorption d’HUMULIN R et de l’insuline lispro étaient, respectivement, de 16 et 17 % à t = 15 min; de 30 et 46 % à t = 30 min; de 42 et 67 % à

t = 45 min; de 53 et 78 % à t = 60 min; de 70 et 88 % à t = 90 min; de 82 et 93 % à t = 120 min. Les concentrations maximales d'HUMULIN R sont donc atteintes rapidement (15 ± 6 min), mais l'absorption n'a lieu qu'à 1,2 ± 0,03 % par minute et se poursuit sur une longue période (170 min pour une absorption de 93 ± 4 %). Les concentrations maximales d'insuline lispro surviennent au bout de 21 ± 2 min, mais l'absorption a lieu à une vitesse de 2 ± 0,02 % par minute et est presque complète (93 ± 3 %) au bout de 2 heures.

Effets cardiovasculaires, respiratoires et rénaux : On a recherché les effets cardiovasculaires et respiratoires possibles de l'insuline lispro chez des chiens beagles mâles anesthésiés à l'α-chloralose. Les animaux (3/groupe) ont reçu le véhicule à raison de 0,05 mL/kg (diluant HUMULIN BR) ou un bolus intraveineux d'insuline lispro à raison de 0,1 U/kg. Les paramètres cardiovasculaires, électrocardiographiques et respiratoires ont été mesurés avant l'administration ainsi que 5, 10, 15, 30, 45 et 60 minutes après l'administration. Aucun changement important sur le plan toxicologique n'est survenu dans la durée du complexe QRS (maximum 9 % au bout de 10 minutes) et de l'intervalle Q-T corrigé (Q-Tc; maximum 10 % au bout de 5 minutes). Les augmentations de la durée du complexe QRS et de l'intervalle Q-Tc étaient semblables à celles observées après l'administration de 0,1 unité/kg d'insuline humaine régulière.

Des rates Fischer 344 (8/groupe) ont reçu une dose sous-cutanée unique de 0, 1, 3 ou 6 U/kg d'insuline lispro destinée à évaluer les effets de cette dernière sur la fonction rénale et l'élimination des électrolytes. Immédiatement après l'administration de l'insuline lispro, les rates ont reçu une dose orale de solution saline, à raison de 25 mL/kg, pour le maintien d'une bonne hydratation. L'urine a été recueillie pendant 5 heures à des fins d'analyse (détermination du volume, du pH, de la teneur en sodium, en potassium et en chlorure, de la créatinine et de l'osmolalité). À la fin de la période de prélèvement des urines, des échantillons de sang ont été prélevés pour déterminer la teneur sérique en sodium, la créatininémie et l'osmolalité. La clairance de la créatinine, la clairance osmolaire et l'élimination fractionnée du sodium ont été calculées.

Les résultats de cette étude démontrent qu'une dose sous-cutanée unique d'insuline lispro de 6 U/kg ou moins n'a entraîné aucun effet indésirable grave sur la fonction rénale. Cependant, puisque des changements d'un ou plusieurs paramètres ont été observés à chacune des doses administrées, il a été impossible de déterminer clairement une concentration à effet nul.

Insuline lispro protamine en suspension (NPL) :

L'insuline lispro protamine en suspension (NPL) est une préparation où l'insuline lispro est cristallisée avec la protamine pour produire une préparation à libération prolongée analogue au complexe insuline humaine régulière protamine connue sous le nom de NPH. Le but des études animales ci-dessous était de comparer les profils d'action des insulines NPL et NPH. Les résultats suggèrent qu'en général le profil d'action de l'insuline NPL est semblable à celui de l'insuline NPH.

Une étude par la méthode du clamp hyperinsulinémique euglycémique a été menée chez des chiens afin de comparer les profils d'action de l'insuline lispro protamine en suspension (NPL) et de l'insuline humaine (source ADN recombiné) isophane (NPH) en suspension. Les 2 préparations employées dans cette étude étaient dosées à 100 U/mL. Elles ont été administrées par voie sous-cutanée à des doses de 0,5 U/kg et le clamp a été maintenu pendant 540 minutes. En général, le profil d'action de l'insuline NPL était semblable à celui de l'insuline NPH. Les

concentrations d'insuline lispro ont augmenté légèrement plus vite après l'administration de l'insuline NPL par rapport aux concentrations d'insuline après l'administration de l'insuline NPH, mais les 2 concentrations ont diminué à peu près à la même vitesse. La vitesse de perfusion du glucose est demeurée stable plus longtemps avec l'insuline NPL, mais elle était un peu plus faible (20 %) aux taux maximums. Par ailleurs, les effets glucodynamiques des 2 préparations étaient semblables.

Le profil d'action de l'insuline lispro protamine en suspension (NPL) a été comparé à celui d'une insuline protamine isophane en suspension (NPH, HUMULIN N) commerciale dans des épreuves d'hypoglycémie provoquée chez des lapins. Les 2 insulines ont été administrées par voie sous-cutanée à raison de 0,2 U/kg à des lapins à jeun. Les profils glycémiques des 2 échantillons de laboratoire de NPL étaient semblables à ceux de NPH. On en a conclu que l'insuline lispro peut être modifiée par la cristallisation avec la protamine ce qui entraîne une prolongation de son profil d'action.

Pharmacologie clinique

Études par la méthode du clamp hyperinsulinémique euglycémique : Comparaison d'HUMALOG à 100 unités/mL et de l'insuline régulière

En utilisant la méthode du clamp hyperinsulinémique euglycémique chez des sujets sains volontaires, on a comparé une dose de 10 U d'HUMALOG à 100 unités/mL à HUMULIN R. Les doses ont été administrées par voie sous-cutanée; une dose supplémentaire de 10 U d'HUMULIN R a été administrée par voie intraveineuse pour servir de référence absolue (tableau 4).

Avec HUMALOG à 100 unités/mL, les concentrations maximales d'insuline (C_{max}) étaient atteintes plus rapidement (T_{max}) et étaient statistiquement plus élevées qu'avec HUMULIN R. L'absorption totale était comparable, et les concentrations sériques en fonction du temps non statistiquement différentes, comme le démontrent les surfaces sous la courbe (SSC).

Tableau 4. Paramètres pharmacocinétiques d'HUMALOG à 100 unités/mL et d'HUMULIN R à 100 unités/mL chez des volontaires sains

Traitement	N	Dose	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (min)	SSC (ng•min/mL)
HUMALOG, SC (A)	10	10 U	3,20 ± 1,33	53 ± 30	380 ± 52,2
HUMULIN R, SC (B)	10	10 U	1,79 ± 0,77	101 ± 40	423 ± 71,8
HUMULIN R, IV (C)	10	10 U	58,0 ± 25,1	2 ± 1	601 ± 163
Résultats ANOVA*			A B C	A B C	AB C
Valeur *p*			< 0,001	0,001	< 0,001

* Les traitements ayant des valeurs statistiquement comparables sont soulignés par le même trait

Les données glucodynamiques tirées de la même étude ont montré une vitesse maximale de perfusion du glucose (R_{max}) légèrement inférieure avec HUMULIN R par rapport à HUMALOG à 100 unités/mL, bien que cette comparaison ne soit pas statistiquement différente. Toutefois, le temps nécessaire pour atteindre cette vitesse de perfusion maximale (TR_{max}) était significativement plus court pour HUMALOG à 100 unités/mL. Les quantités totales de glucose perfusé (G_{tot}) étaient comparables quelle que soit l'insuline administrée par voie sous-cutanée (tableau 5).

Tableau 5. Glucodynamique d'HUMALOG à 100 unités/mL et d'HUMULIN R à 100 unités/mL chez des volontaires sains

Traitement	R_{max} (mg/min)	TR_{max} (min)	G_{tot} (g)
HUMALOG, SC (A)	550 ± 203	116 ± 43	85,1 ± 28,2
HUMULIN R, SC (B)	393 ± 180	179 ± 93	81,2 ± 29,9
HUMULIN R, IV (C)	718 ± 247	23 ± 5	50,1 ± 12,9
Résultats ANOVA*	AB C	A B C	AB C
Valeur *p*	< 0,01	< 0,01	< 0,001

* Les traitements ayant des valeurs statistiquement comparables sont soulignés par le même trait

Études avec un éventail de doses

Six doses différentes d'insuline ont été administrées par voie sous-cutanée à chacun des 18 volontaires sains recrutés dans l'étude. Comme on l'a démontré précédemment avec HUMULIN R, le pic d'insulinémie a été atteint plus tard et la durée de l'effet glucodynamique allongeait à mesure que la dose augmentait. Cette étude a révélé que le moment du pic d'insulinémie changeait très peu à l'augmentation de la dose d'HUMALOG; il n'y avait qu'une légère prolongation de la durée de la perfusion de glucose requise pour compenser l'augmentation des doses. Il est aussi intéressant de souligner la relation linéaire entre la dose et l'effet du glucose dans le cas d'HUMALOG, alors que celle-ci était non linéaire avec HUMULIN R. Cette constatation laisse entendre que l'effet d'HUMALOG sur la glycémie peut être plus prévisible d'un bout à l'autre de la gamme posologique (figure 3).

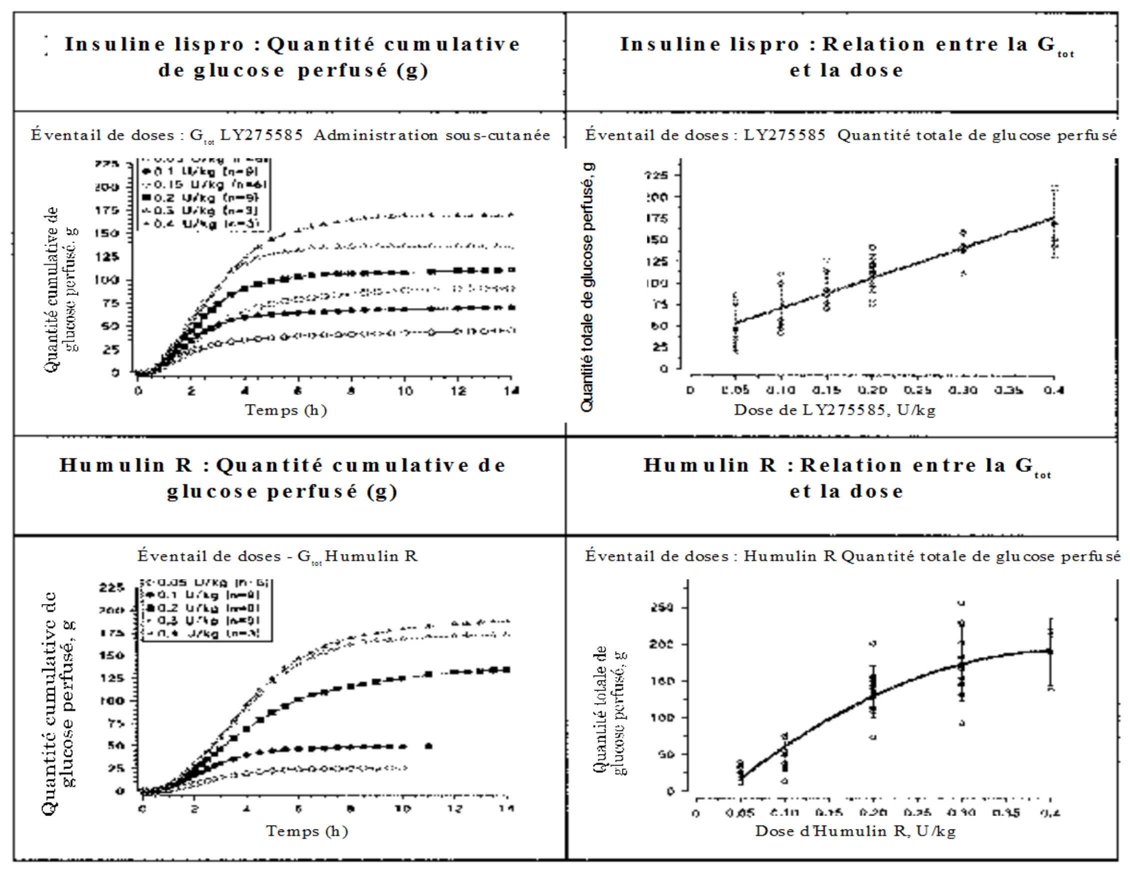


Figure 3. Études avec un éventail de doses chez des volontaires sains

<u>Comparaison d'HUMALOG et de l'insuline régulière chez des patients atteints de diabète de type 1</u>

Une étude a été menée pour comparer la capacité d'HUMALOG à 100 unités/mL et d'HUMULIN R à maîtriser la glycémie chez des patients atteints de diabète de type 1 après un repas hypercalorique. On a administré une perfusion d'insuline à faible dose (0,2 mU/kg/min) pour les besoins de base, suivie d'une dose d'HUMULIN R ou d'HUMALOG à 100 unités/mL par voie sous-cutanée juste avant un repas composé de pizza, de Coke® et de tiramisu (1 016 calories en tout, 57 % de glucides et 31,6 % de lipides). Le patient a déterminé sa dose d'insuline régulière ou d'HUMALOG à 100 unités/mL en fonction de son utilisation passée d'insuline. La dose est demeurée la même pour les 2 traitements pour un même patient. La dose moyenne ± l'écart-type d'HUMULIN R et d'HUMALOG administrée par voie sous-cutanée était de 15,4 ± 3,5 U. La concentration de glucose dans le sang entier a été mesurée de façon continue après l'administration d'insuline. Des prélèvements de sang ont été effectués en vue de déterminer les concentrations d'insuline et d'HUMALOG.

Les concentrations sériques des insulines ont confirmé les résultats des études menées chez des volontaires sains par la méthode du clamp hyperinsulinémique euglycémique (figure 4, tableau 6). Elles démontrent qu'HUMALOG à 100 unités/mL est absorbé plus rapidement, que son pic d'action est plus élevé et plus rapide qu'HUMULIN R. L'absorption totale était comparable.

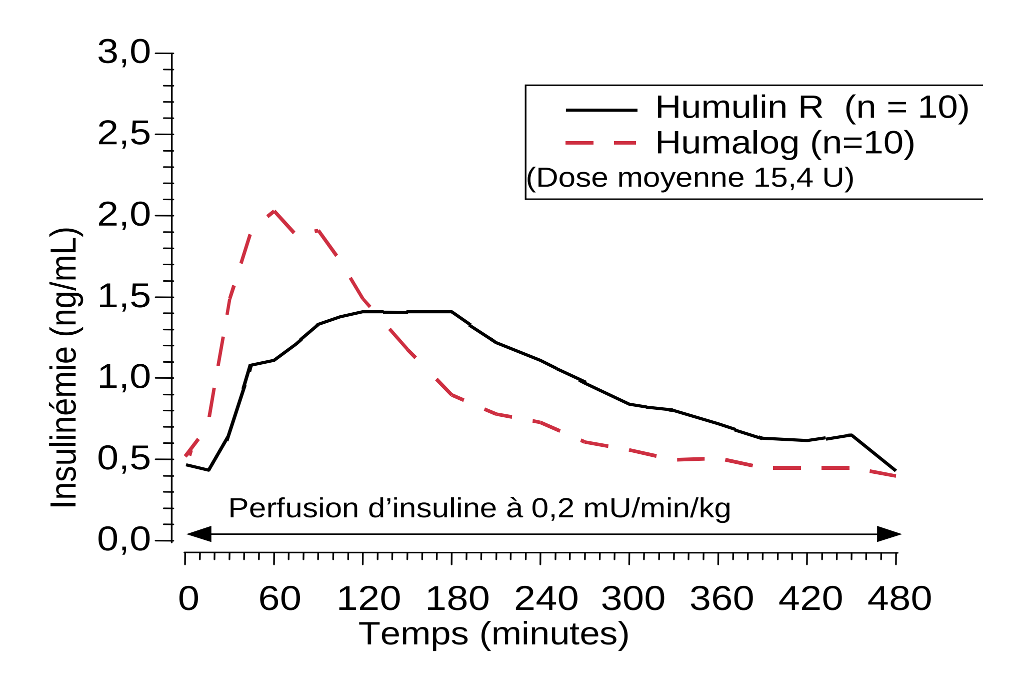


Figure 4. **Insulinémie moyenne chez des patients atteints de diabète de type 1 après une injection d'HUMULIN R et d'HUMALOG à 100 unités/mL (perfusion d'insuline basale à 0,2 mU/min/kg)**

Tableau 6. **Moyenne (± écart-type) des paramètres pharmacocinétiques d'HUMALOG à 100 unités/mL et d'HUMULIN R, ajustée pour la perfusion d'insuline**

Traitement	Dose (U)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	SSC_{0-4} (ng-h/mL)
HUMALOG	15,4 ± 3,5	1,66 ± 0,42	1,13 ± 0,29	3,64 ± 0,88
HUMULIN R	15,4 ± 3,5	1,07 ± 0,30	1,90 ± 0,46	4,05 ± 0,75
p†	–	< 0,001	< 0,001	0,205

Normalisé pour la dose
† Comparaisons statistiques; $p < 0,05$ considéré statistiquement significatif

Les glycémies ont montré qu'HUMALOG à 100 unités/mL maîtrise mieux les excursions du glucose après ce type de repas que l'insuline régulière (figure 5). Avec HUMALOG à 100 unités/mL, les valeurs de départ des glycémies ont été atteintes dans les 2 heures suivant le repas. Par comparaison, les valeurs de départ des glycémies n'ont été atteintes qu'après de 4 à 5 heures avec l'insuline régulière. De plus, les possibilités d'hypoglycémie tardive semblaient

être plus élevées avec l'insuline régulière. Il faut toutefois noter que les insulines ont été administrées juste avant le repas et qu'HUMULIN R n'a pas été administré comme indiqué dans le dépliant de conditionnement.

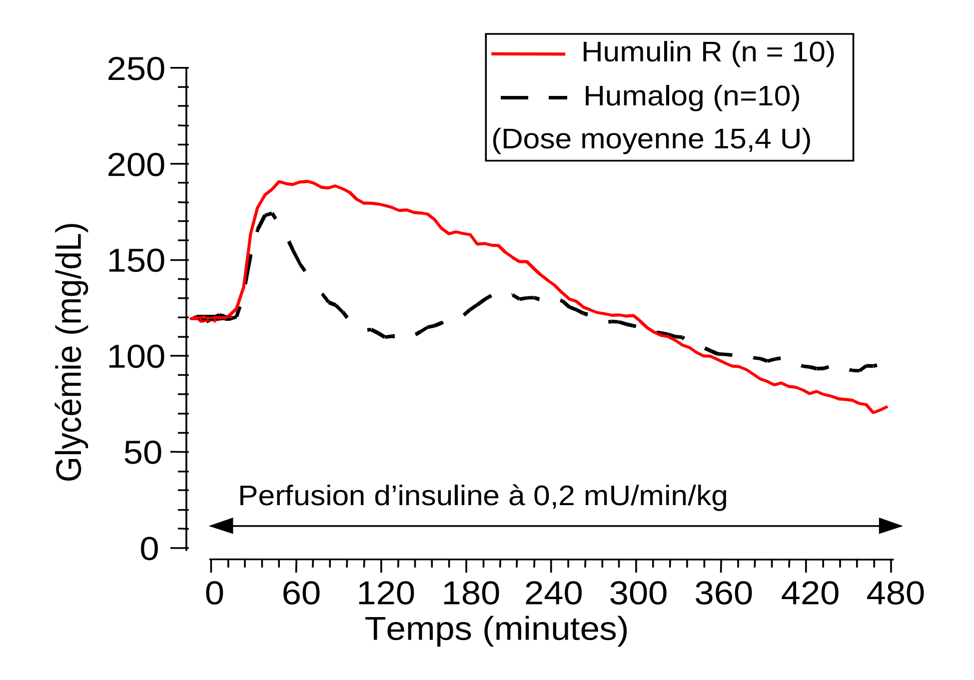


Figure 5. Glycémies moyennes chez des patients atteints de diabète de type 1 à la suite de l'administration d'HUMULIN R et d'HUMALOG à 100 unités/mL juste avant un repas

Comparaison d'HUMALOG à 100 unités/mL et d'HUMALOG à 200 unités/mL

Une étude de 8 heures utilisant la méthode du clamp euglycémique a été menée auprès de 38 sujets en santé à la suite de l'administration sous-cutanée d'une dose unique de 20 unités afin de comparer les paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques d'HUMALOG à 200 unités/mL et d'HUMALOG à 100 unités/mL. Selon les résultats de la comparaison pharmacocinétique, les intervalles de confiance (IC) à 90 % pour le rapport des moyennes géométriques (rapport 200 unités/mL à 100 unités/mL) de la SSC_{∞}, de la SSC_{fin} et de la C_{max} étaient de [0,95 à 1,04], de [0,95 à 1,03] et de [0,90 à 0,97], respectivement; ils se situaient tous à l'intérieur des limites de bioéquivalence de [0,8 à 1,25]. Le temps médian (T_{max}) pour atteindre les C_{max} était de 60 minutes pour HUMALOG à 200 unités/mL et de 45 minutes pour HUMALOG à 100 unités/mL; l'IC à 95 % pour cette différence de temps (en heures) comprend le zéro [0 à 0,25].

Les réponses pharmacodynamiques pour HUMALOG à 200 unités/mL étaient semblables à celles pour HUMALOG à 100 unités/mL (figure 6); l'IC à 90 % des rapports des moyennes géométriques pour la quantité totale de glucose perfusé au cours du clamp (mesure de l'effet général) et la vitesse maximale de perfusion du glucose (mesure de l'effet maximal) se situaient dans la plage de 0,80 à 1,25.

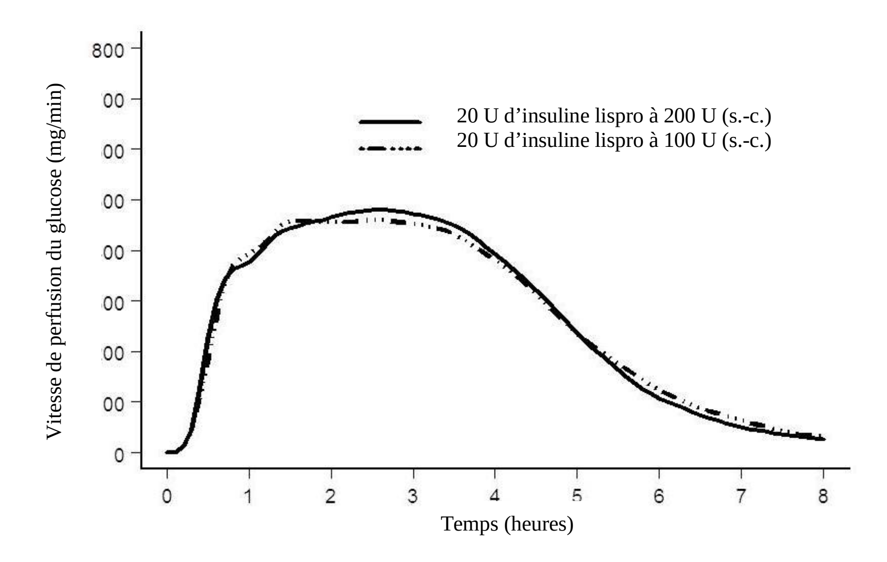


Figure 6. Moyenne arithmétique de la vitesse de perfusion du glucose en fonction du temps après l'administration de 20 unités d'HUMALOG à 200 unités/mL ou d'HUMALOG à 100 unités/mL

Études avec les mélanges d'HUMALOG

Des études de pharmacologie clinique sur les mélanges d'insuline lispro injectable et d'insuline NPL ont été conçues afin de démontrer 2 éléments : 1) le profil d'activité de l'insuline NPL correspond à celui d'une insuline à action intermédiaire (p. ex., l'insuline NPH), 2) l'action rapide de l'insuline lispro injectable est maintenue dans les mélanges fabriqués d'insuline lispro injectable et d'insuline NPL. Au total, 4 études de pharmacologie clinique ont été réalisées, dont 3 chez des sujets en santé et 1 chez des patients atteints de diabète de type 1.

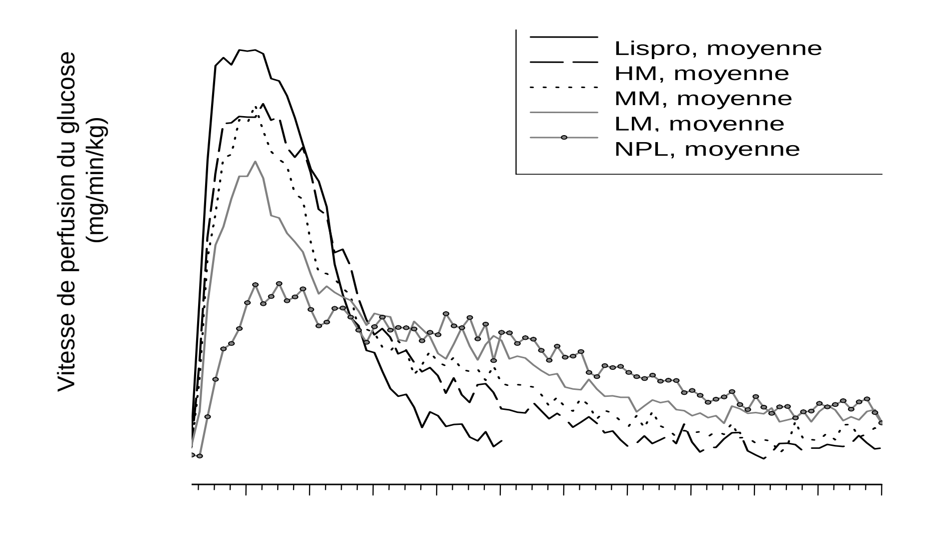
Une étude croisée avec inversion de traitement utilisant la méthode du clamp hyperinsulinémique euglycémique comparait l'insuline NPL à l'insuline NPH chez 8 sujets sains non diabétiques. Une seconde étude a confirmé la durée prolongée de l'activité de l'insuline NPL en démontrant sa capacité à contrôler la glycémie nocturne chez les patients atteints de diabète de type 1 lorsqu'elle est administrée au coucher.

Deux autres études contrôlées utilisant la méthode du clamp hyperinsulinémique euglycémique chez des sujets sains ont comparé les profils pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des mélanges d'insuline lispro injectable et d'insuline NPL. L'une de ces études employait des mélanges préparés sur place et l'autre des mélanges pré-établis.

La durée d’action de l’insuline NPL était prolongée conformément à une insuline à action intermédiaire. Le début d’action rapide et le pic d’activité de l’insuline lispro injectable ont été maintenus avec le mélange insuline lispro injectable/NPL. Chaque mélange étudié avait un profil pharmacocinétique et pharmacodynamique différent correspondant aux proportions d’insuline lispro injectable et d’insuline NPL dans chaque mélange (figure 7).

Vitesse moyenne de perfusion du glucose en fonction du temps

Tous les mélanges : moyennes sur 15 minutes



HM = 75 % insuline lispro injectable, 25 % insuline lispro protamine en suspension
MM = 50 % insuline lispro injectable, 50 % insuline lispro protamine en suspension
LM = 25 % insuline lispro injectable, 75 % insuline lispro protamine en suspension

Figure 7. Vitesse moyenne de perfusion du glucose en fonction du temps

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Tableau 7. Résultats des études de toxicité aiguë menées avec l'insuline lispro

Espèce, souche	Nombre/Sexe/ Groupe; Âge	Dose (U/kg)	Voie d'administration	Durée des observations	Paramètres évalués	Observations
Rat, Fischer 344	5; 8-9 semaines	0, 10	Intraveineuse	2 semaines	Mortalité; obs. clin.; poids corporel; pathologie	Aucun effet DLM[a] > 10 unités/kg
Rat, Fischer 344	5; 8-9 semaines	0, 10	Sous-cutanée	2 semaines	Mortalité; obs. clin.; poids corporel; pathologie	Aucun effet DLM[a] > 10 unités/kg
Rat, Fischer 344	5; 8-9 semaines	0, 10[b]	Sous-cutanée	2 semaines	Mortalité; obs. clin.; poids corporel; pathologie	Aucun effet DLM[a] > 10 unités/kg
Chien, beagle	2; 17-21 mois	0, 0,1	Intraveineuse	2 semaines	Mortalité, obs. clin.; poids corporel; consommation d'aliments; hématologie; données biologiques	↓ de la glycémie DLM[a] > 0,1 unité/kg
Chien, beagle	2; 11-29 mois	0, 2	Sous-cutanée	2 semaines	Mortalité, obs. clin.; poids corporel; consommation d'aliments; hématologie; données biologiques	↓ de la glycémie DLM[a] > 2 unités/kg

a DLM = dose létale médiane
b Nouvelle préparation renfermant une plus grande quantité de *m*-crésol comme agent de conservation

Tableau 8. Résultats des études de toxicité aiguë menées avec l'insuline lispro protamine en suspension (NPL)

Espèce, souche	Nombre/Sexe/ Groupe	Dose (U/kg)	Voie d'administration	Durée des observations	Paramètres évalués	Observations
Rat, Fischer 344	5	0, 10	Sous-cutanée	2 semaines	Mortalité; obs. clin.; poids corporel; pathologie	La DLM de l'insuline lispro protamine en suspension administrée par voie sous-cutanée à des rats Fischer 344 était > 10 unités/kg de poids corporel pour les mâles et les femelles. Aucune toxicité indésirable n'a été liée à cette insuline.

Toxicité à long terme

Tableau 9. Résultats des études de toxicité subaiguë et chronique menées avec l'insuline lispro

Espèce, souche	Nombre/Sexe/ Groupe; âge	Doses (U/kg/jour)	Voie d'administration	Durée du traitement	Paramètres évalués	Observations
Rat, Fischer 344	10; 4-5 semaines	0, 3	Sous-cutanée	1 mois	Survie; obs. clin.; examen ophtalmique; poids corporel; consommation d'aliments; hématologie; données biologiques; analyse des urines; poids des organes; pathologie	Aucun effet
Chien, beagle	4; 10 mois	0, 2	Sous-cutanée	1 mois	Survie; obs. clin.; examens ophtalmique et physique; électrocardiogrammes; poids corporel; consommation d'aliments; hématologie; données biologiques; analyse des urines; poids des organes; pathologie	↓ de la glycémie ↑ de la fréquence cardiaque (M, jour 30)
Rat, Fischer 344	15; 7 semaines	0, 5, 20	Sous-cutanée	6 mois	Survie; obs. clin.; examen ophtalmique; poids corporel; consommation d'aliments; hématologie; données biologiques; analyse des urines; poids des organes; pathologie	↑ de la prise de poids corporel (M et F : 5 et 20 U/kg) ↑ de la consommation d'aliments (F : 20 U/kg) ↑ de l'EAA* (M et F : 5 et 20 U/kg) ↓ des triglycérides et du cholestérol (M et F : 5 et 20 U/kg)
Chien, beagle	4; 7-8 mois	0, 1, 2	Sous-cutanée	1 an	Survie; obs. clin.; examens ophtalmique et physique; électrocardiogrammes; poids corporel; consommation d'aliments; hématologie; données biologiques; analyse des urines; poids des organes; pathologie	↓ de la glycémie (M et F : 2 U/kg) ↑ des triglycérides et du cholestérol ↑ de la fréquence cardiaque et altération de l'onde T

Tableau 9. Résultats des études de toxicité subaiguë et chronique menées avec l'insuline lispro

Rat, Fischer 344	30; 7-8 semaines	0, 20, 200	Sous-cutanée	1 an	Survie; obs. clin.; examen ophtalmique; poids corporel; consommation d'aliments; hématologie; données biologiques; analyse des urines; immunotoxicité; poids des organes; pathologie	↑ du poids corporel, de la prise de poids corporel; de la consommation d'aliments; de l'EAA (M et F : 200 U/kg) ↑ de l'EAA (F : 20 U/kg) ↑ du glucose (M et F : 200 U/kg) ↓ des triglycérides (F : 20 et 200 U/kg) ↓ du cholestérol (M et F : 20 et 200 U/kg)

* EAA = efficacité d'assimilation des aliments

Effets génotoxiques

L'insuline lispro injectable n'a manifesté aucun pouvoir mutagène lors de 5 épreuves sur les effets génotoxiques, soit l'induction de mutations réverses chez *Salmonella typhimurium* et *Escherichia coli*, l'induction d'une synthèse imprévue d'ADN dans des cultures primaires d'hépatocytes de rats adultes, l'induction de mutations dans des cellules de lymphome chez la souris L5178Y TK$^{+/-}$, l'induction *in vivo* de micronoyaux dans la moelle osseuse de souris ICR mâles et femelles et l'induction d'aberrations chromosomiques dans des cellules ovariennes de hamsters chinois.

RÉFÉRENCES

1. Amiel S, Sherwin R, Simonson D, Taborlane W. Effect of intensive insulin therapy on glycemic thresholds for counterregulatory hormone release. *Diabetes* 1988;37:901-907.

2. Anderson J, Brunelle R, Vignati L. Insulin lispro compared to regular insulin in a crossover study involving 1037 patients with type I diabetes. *Diabetes* 1995; 44(suppl. 1):228A.

3. Brems D, Alter L, Beckage M, *et al.* Altering the association properties of insulin by amino acid replacement. *Protein Eng* 1992;5:527-33.

4. Bastyr III E, Kotsanos J, Vignati L, Cox D. Insulin lispro (LP) reduces hypoglycemia rate in persons with Type II diabetes at high risk for hypoglycemia. *Diabetes* 1994;(suppl. 1):36A.

5. Brunelle R, Anderson J, Vignati L. Decreased rate of hypoglycemia in association with improved metabolic control with insulin lispro. *Diabetologia* 1994; 37(suppl. 1):A78.

6. Brunelle R, Symanowski S, Anderson J, Vignati L. Less nocturnal hypoglycemia with insulin lispro in comparison with human regular. *Diabetes* 1995; 44(suppl. 1):111A.

7. Canadian Diabetes Association 2008 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. *Canadian J Diabetes* 2008;32(suppl. 1):S1-S201.

8. Chantelau E, Heinemann L. Insulin analogs - not faster than U 40 regular human insulin? Letter to editor. *Diabetes Res Clin Pract* 1993; 21:201-202.

9. Cryer P, Binder C, Bolli G, *et al.* Hypoglycemia in IDDM. *Diabetes* 1989;38:1193-1199.

10. Deeb LC, Holcombe J, Brunelle R, *et al.* Insulin lispro lowers postprandial glucose in prepubertal children with diabetes. *Pediatrics* 2001:108(5):1175-1179.

11. Del Sindaco P, Ciofetta M, Lalli C, *et al.* Use of the short-acting insulin analogue lispro in intensive treatment of type 1 diabetes mellitus: importance of appropriate replacement of basal insulin and time-interval injection-meal. *Diabet Med* 1998l;15(7):592-600.

12. DiMarchi R, Chance R, Long H, *et al.* Preparation of an insulin with improved pharmacokinetics relative to human insulin through consideration of structural homology with insulin-like growth factor I. *Hormone Res* 1994;41(suppl. 2):93-96.

13. DiMarchi R, Mayer J, Fan L, *et al.* Synthesis of a fast-acting insulin based on structural homology with insulin-like growth factor I. Dans : Smith JA, Rivier JE, eds. Peptides, Chemistry and Biology. Compte rendu du 12e symposium de l'American Peptide. Leiden : ESCOM; 1992:26-28.

14. DiMarchi R. Proinsulin to IGF-I: a family of novel insulin agonists. Insulin-Dependent Diabetes. Advances in Management, Prevention and Cure. South Natick MA: IBC USA Conferences Inc.; 1992.

15. Ebeling P, Jansson P, Smith U, *et al.* Strategies toward improved control during insulin lispro therapy in IDDM. Importance of basal insulin. *Diabetes Care* 1997:20(8):1287-1289.

16. Gale E. Hypoglycaemia and human insulin. *Lancet* 1989; ii:1264-1266.

17. Galloway J, Chance R, Su K. Human insulin and its modifications. Dans : Reidenberg MM, ed. The Clinical Pharmacology of Biotechnology Products. Amsterdam: Elsevier Science Publishers BV (Biomedical Division); 1991:23-34.

18. Galloway J, Chance R. Approaches to insulin analogues. Dans : Marshall SM, Home PD, eds. The Diabetes Annual/8. New York: Elsevier Science; 1994:277-297.

19. Galloway J, Chance R. Insulin agonist therapy: A challenge for the 1990s. *Clin Ther* 1990;12:460-72.

20. Galloway J, Chance R. Insulin analogues. *IDF Bulletin* 1994;39:14-16.

21. Galloway J. New directions in drug development : mixtures, analogues, and modeling. *Diabetes Care*, 1993;16(suppl. 3):16-23.

22. Heine R, Bilo H, Fonk T, *et al*. Absorption kinetics and action profiles of mixtures of short-and intermediate-acting insulins. *Diabetologia* 1984;27:558-562.

23. Heinemann L, Starke A, Hohmann A, Berger M. Timing between the subcutaneous administration of insulin and consumption of a carbohydrate rich meal. *Hormone Metabol Res* 1992; 26(suppl.):137-139.

24. Herings R, de Boer A, Stricker B, *et al.* Hypoglycaemia associated with use of inhibitors of angiotensin converting enzyme. *Lancet* 1995;345:1195-1198.

25. Holcombe J, Zalani S, Arora V, *et al.* Lispro in Adolescents Study Group. Comparison of insulin lispro with regular human insulin for the treatment of type 1 diabetes in adolescents. *Clin Ther* 2002;24(4):629-38.

26. Howey D, Bowsher R, Brunelle R, *et al.* Lys(B28), Pro(B29)]-Human insulin: a rapidly absorbed analogue of human insulin. *Diabetes* 1994;43:396-402.

27. Jacobs M, Heine R. Insulin analogues: new horizons or false dawns? Dans : Barnett AH, ed. Diabetes. Reviews 2/4. London: Macmillan Magazines; 1993:2-4.

28. Jansson P, Ebeling P, Smith U, *et al.* Improved glycemic control can be better maintained with insulin lispro than with human regular insulin. *Diab Nutr Metab* 1998;11:194-199.

29. Joseph S, Korzon-Burakowska A, *et al.* The Action Profile of Lispro is Not Blunted by Mixing in the Syringe With NPH Insulin. *Diabetes Care* 1998;21:2098-2102.

30. Kurtz W, Pravenec M. Kurtz W.T., Pravenec M. Antidiabetic mechanisms of angiotensin-converting-enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists: beyond: the renin-angiotensin system. *J Hypertension* 2004;22(12):2253-2261.

31. Lalli C, Ciofetta M, Del Sindaco P, *et al.* Long-term intensive treatment of type 1 diabetes with the short-acting insulin analog lispro in variable combination with NPH insulin at mealtime. *Diabetes Care* 1999;22(3):468-77.

32. Pedersen-Bjergaard U, Agerholm-Larsen B, Pramming S, *et al.* Activity of angiotensin-converting enzyme and risk of severe hypoglycaemia in type 1 diabetes mellitus. *Lancet* 2001;357:1248-1253.

33. Schernthaner G, Wein W, Sandholzer K, *et al.* Postprandial insulin lispro. A new therapeutic option for type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 1998;21(4):570-3.

34. Slieker L, Brooke G, Chance R, *et al.* Insulin and IGF-I analogs: Novel approaches to improved insulin pharmacokinetics. Dans : LeRoith D, Raizada MK, eds. Current Directions in Insulin-Like Growth Factor Research. New York: Plenum Press;1994:25-32.

35. Stiller R, Gudat U, Pfützner A, *et al.* Postprandial treatment with insulin lispro. *Diabetes & Metabolism* 1997;23:232-233.

36. Teuscher A, Berger W. Hypoglycaemia unawareness in diabetics transferred from beef/porcine insulin to human insulin. *Lancet* 1987.

37. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329:977-986.

38. Torlone E, Fanelli C, Rambotti A, *et al.* Pharmacokinetics, pharmacodynamics and glucose counterregulation following subcutaneous injection of the monomeric insulin analogue [Lys(B28),Pro(B29)] in IDDM. *Diabetologia* 1994;37:713-720.

39. Van Bon AC, Brouwer TB, von Basum G, *et al.* Insulin glulisine compared to insulin aspart and to insulin lispro administered by continuous subcutaneous insulin infusion in patients with type 1 diabetes : a randomized controlled trial. *Diabetes Technol Ther 2011;13(6):607-614.*

40. Vignati L, Brunelle R. Treatment of 722 patients with type 2 diabetes with insulin lispro: A 6 month crossover study. *Diabetes* 1994; 44(suppl. 1):229A.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

FIOLES D'HUMALOG®
(insuline lispro injectable)
Solution pour injection, 100 unités/mL, norme Lilly

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une monographie de produit publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada d'HUMALOG® et s'adresse tout particulièrement au consommateur. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements sur HUMALOG®. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Raisons d'utiliser ce médicament

L'insuline est une hormone sécrétée par le pancréas, une glande volumineuse située près de l'estomac. Cette hormone est nécessaire à l'assimilation des aliments par l'organisme, en particulier des sucres. En présence de diabète, le pancréas ne sécrète pas une quantité suffisante d'insuline pour répondre aux besoins de l'organisme.

Pour maîtriser votre diabète, votre médecin a prescrit des injections d'insuline qui maintiendront le taux de sucre dans votre sang à un niveau presque normal.

Effets de ce médicament

L'insuline lispro est un analogue de l'insuline humaine synthétisé par recombinaison de l'ADN. HUMALOG est constitué de cristaux d'insuline-zinc lispro dissous dans un liquide limpide. HUMALOG est utilisé pour maîtriser les taux élevés de sucre (glucose) dans le sang chez les personnes atteintes de diabète. HUMALOG agit plus rapidement et a une plus courte durée d'action que l'insuline régulière.

En raison de son début d'action rapide, HUMALOG doit être administré dans les 15 minutes précédant un repas. Si nécessaire, HUMALOG peut être administré peu après le repas (dans les 20 minutes suivant le début du repas). Pour tout type d'insuline, le profil d'action dans le temps peut varier jusqu'à un certain point d'une personne à l'autre ou à divers moments chez une même personne. Comme pour toutes les autres préparations d'insuline, la durée d'action d'HUMALOG dépend de la dose, du point d'injection, de l'irrigation sanguine, de la température corporelle et de l'activité physique.

Il importe de bien maîtriser le diabète. Un diabète non maîtrisé (hyperglycémie) peut, à la longue, entraîner un certain nombre de troubles graves comme la cécité, l'insuffisance rénale, une mauvaise circulation, des crises cardiaques, des accidents vasculaires cérébraux ou des lésions nerveuses. Une prise en charge efficace du diabète peut prévenir ces troubles ou les atténuer. Celle-ci exigera de votre part une collaboration étroite et constante avec les membres de l'équipe médicale qui veille au traitement de votre diabète, soit votre médecin et vos éducateurs (infirmières, diététistes, travailleurs sociaux, pharmaciens et autres professionnels de la santé). Vous pourrez mener une vie active, saine et productive si vous adoptez un régime alimentaire quotidien équilibré, si vous faites de l'exercice régulièrement et si vous effectuez vos injections d'insuline comme vous l'a prescrit votre médecin.

On vous a demandé de procéder à une vérification régulière des taux de sucre dans votre sang ou votre urine. Si vos tests sanguins révèlent constamment des taux de sucre supérieurs ou inférieurs à la normale, ou si vos analyses d'urine démontrent régulièrement la présence de sucre, votre diabète n'est pas maîtrisé de façon adéquate et vous devez en parler à votre médecin.

Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament

- Lorsque votre taux de sucre (glycémie) est trop faible (hypoglycémie). Lorsque vous aurez traité votre faible taux de sucre, suivez les directives de votre fournisseur de soins de santé concernant l'usage d'HUMALOG.
- Si vous souffrez d'une quelconque allergie à l'un des ingrédients d'HUMALOG. La liste complète des ingrédients d'HUMALOG est présentée ci-après.

Ingrédients médicinaux

HUMALOG contient 100 unités/mL d'analogue de l'insuline humaine.

HUMALOG contient de l'insuline lispro injectable.

Ingrédients non médicinaux

HUMALOG contient du glycérol, du phosphate disodique, du *m*-crésol, du zinc (sous forme d'ions) et de l'eau pour injection. De l'acide chlorhydrique ou de l'hydroxyde de sodium peut être ajouté pour ajuster le pH.

Formes posologiques

HUMALOG est une solution stérile d'insuline lispro injectable. Il est offert :
- en fiole de 10 mL
- en fiole de 3 mL

HUMALOG est également offert :
- en cartouche de 3 mL
- en stylo pré-rempli KwikPen de 3 mL

Les autres produits HUMALOG comprennent :
- HUMALOG KwikPen (insuline lispro injectable) à 200 unités/mL
- HUMALOG MIX25 (25 % insuline lispro injectable, 75 % insuline lispro protamine en suspension)
- HUMALOG MIX50 (50 % insuline lispro injectable, 50 % insuline lispro protamine en suspension)

N'UTILISEZ PAS UN AUTRE TYPE D'INSULINE À MOINS QUE VOTRE MÉDECIN NE LE RECOMMANDE.

Ayez toujours une réserve d'HUMALOG ainsi qu'une seringue et une aiguille de rechange ou un dispositif d'injection à portée de la main. Le port du bracelet et de la carte pour diabétique vous assureront un traitement adéquat en cas de complications lors de vos déplacements.

Lorsque vous recevez votre insuline à la pharmacie, vérifiez les points suivants :

1. Le nom HUMALOG apparaît sur la boîte et l'étiquette de la fiole.
2. La boîte et l'étiquette de la fiole indiquent bien le type d'insuline convenant à vos besoins.
3. La teneur en insuline est de 100 unités (U-100).
4. La date de péremption sur l'emballage représente une échéance raisonnable.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- L'hypoglycémie (quantité insuffisante de glucose dans le sang) est l'effet indésirable que les utilisateurs d'insuline éprouvent le plus souvent. Il est recommandé de surveiller la glycémie chez tous les patients atteints de diabète. Les réactions hypoglycémiques ou hyperglycémiques non corrigées peuvent entraîner la perte de connaissance, le coma ou même la mort. Vous trouverez ci-dessous des renseignements sur la façon d'en reconnaître les symptômes.
- Cet analogue d'insuline humaine de Lilly se distingue des autres insulines par sa structure unique, son très rapide début d'action et la courte durée de son effet. HUMALOG devrait être administré dans les 15 minutes précédant un repas ou peu après le repas lorsque cela est nécessaire (dans les 20 minutes suivant le début du repas). Étant donné la courte durée d'action d'HUMALOG, vous devriez aussi utiliser une insuline à action prolongée, tel HUMULIN N, si vous êtes atteint de diabète de type 1, pour obtenir la meilleure maîtrise possible de votre glycémie (sauf si vous utilisez une pompe à perfusion d'insuline).
- La solution HUMALOG ne doit être utilisée que si elle est limpide et incolore et qu'aucun dépôt de particules solides ne s'est formé sur la paroi de la fiole.
- Tout changement d'insuline doit se faire avec prudence et sous surveillance médicale uniquement. Des changements dans la pureté, la teneur, la marque (fabricant), le type (régulière, NPH, etc.), la source (bovine, porcine, bovine-porcine, humaine) ou le procédé de fabrication (ADN recombiné par rapport à insuline de source animale) peuvent nécessiter une modification de la posologie.
- Il n'est pas recommandé de mélanger HUMALOG avec des insulines de source animale ni avec des préparations d'insuline d'autres fabricants.
- Les patients recevant HUMALOG pourront nécessiter une posologie différente de celle des autres types d'insulines. Si un tel ajustement est nécessaire, il peut être effectué lors de l'administration de la première dose ou au cours des semaines suivantes.
- Pompe à perfusion d'insuline : Lorsqu'il est administré à l'aide d'une pompe à perfusion d'insuline, HUMALOG ne doit pas être dilué ni mélangé avec quelque autre forme d'insuline que ce soit. Veuillez lire attentivement les instructions du fabricant de la pompe à perfusion d'insuline ainsi que le présent feuillet de renseignements avant d'utiliser HUMALOG.

AVANT d'utiliser HUMALOG, veuillez consulter votre médecin ou votre pharmacien dans les cas suivants :

- Vous avez une maladie des reins ou du foie; dans ce cas, votre médecin pourrait modifier votre dose d'insuline.

- Vous consommez de l'alcool (y compris du vin et de la bière) : surveillez les signes d'hypoglycémie et ne buvez jamais d'alcool à jeun.
- Vous vous engagez dans une activité physique plus intense qu'à l'habitude ou vous souhaitez changer votre régime alimentaire habituel. Vous pourriez avoir besoin de prendre moins d'insuline pendant l'activité physique et quelque temps après. De plus, il est possible que l'exercice accélère l'effet d'une dose d'insuline, particulièrement si l'exercice touche l'endroit où l'insuline est injectée.
- Vous êtes malade. La maladie, surtout si elle est accompagnée de nausées et de vomissements, peut modifier vos besoins en insuline. Même si vous ne mangez pas, votre organisme a besoin d'insuline. Vous et votre médecin devez établir une ligne de conduite à suivre en cas de maladie. Si vous êtes malade, vérifiez souvent le taux de sucre dans votre sang ou votre urine.
- Vous voyagez au-delà de 2 fuseaux horaires. Vous devez consulter votre médecin au sujet des ajustements à apporter à l'horaire de vos injections.
- Vous êtes enceinte. HUMALOG peut être utilisé durant la grossesse s'il est cliniquement indiqué. D'après des données recueillies auprès d'un grand nombre de patientes enceintes exposées au médicament, HUMALOG n'aurait aucun effet indésirable sur la grossesse ni sur la santé du fœtus ou du nouveau-né. Il est particulièrement important pour vous et l'enfant à naître de bien maîtriser votre diabète. La grossesse peut compliquer la prise en charge du diabète. Si vous prévoyez avoir un enfant ou si vous êtes enceinte ou encore si vous allaitez, consultez votre médecin.
- Vous prenez d'autres médicaments. Bon nombre de médicaments modifient la façon dont le glucose agit dans l'organisme, ce qui pourrait influer sur votre dose d'insuline. Vous trouverez ci-dessous une liste des médicaments les plus courants qui pourraient avoir une influence sur votre traitement par l'insuline. Consultez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez de nouveaux médicaments ou changez de médicaments, même ceux qui ne sont pas sous ordonnance.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Il est possible que vos besoins en insuline augmentent si vous prenez d'autres médicaments exerçant une action hyperglycémique comme les contraceptifs (p. ex., la pilule, les injections et les timbres), les corticostéroïdes ou l'hormonothérapie thyroïdienne substitutive. Les besoins en insuline peuvent diminuer en présence d'agents comme les antidiabétiques oraux, les salicylés (aspirine), les sulfamides (antibiotiques), certains antidépresseurs (inhibiteurs de la monoamine oxydase), les bêtabloquants, l'alcool, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II. Vous devez toujours aviser votre médecin de tous les médicaments que vous prenez.

L'administration de thiazolidinédiones (telles que la rosiglitazone et la pioglitazone), seules ou avec d'autres agents antidiabétiques (y compris l'insuline), a été associée à de l'insuffisance cardiaque et à une enflure des membres inférieurs. Communiquez immédiatement avec votre médecin si des symptômes d'essoufflement, de fatigue, d'intolérance à l'effort ou d'enflure des membres inférieurs se manifestent pendant la prise de ces agents.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

HUMALOG est une solution stérile. HUMALOG doit être administré par injection sous-cutanée ou de façon continue à l'aide d'une pompe à perfusion sous-cutanée d'insuline. La concentration d'HUMALOG dans les fioles de 3 mL ou de 10 mL est de 100 unités/mL (U-100).

Lorsqu'il est employé comme insuline prandiale (lors des repas), HUMALOG devrait être administré dans les 15 minutes précédant un repas ou peu après le repas lorsque cela est nécessaire (dans les 20 minutes suivant le début du repas).

HUMALOG est un liquide limpide et incolore ayant l'apparence et la consistance de l'eau. N'utilisez pas la fiole si le contenu semble trouble, visqueux ou légèrement coloré, ou s'il renferme des particules solides. Vérifiez toujours l'aspect de votre fiole d'HUMALOG avant de l'utiliser. Si vous observez quelque chose d'inhabituel dans l'apparence du produit ou constatez un changement marqué de vos besoins en insuline, consultez votre médecin.

Technique d'injection

Seringue appropriée

Les doses d'insuline sont calculées en unités. HUMALOG est offert en préparations contenant 100 unités/mL (U-100). Il est important de bien comprendre la signification des traits marqués sur votre seringue, parce que le volume d'HUMALOG que vous injectez dépend de la concentration de la solution, c'est-à-dire du nombre d'unités par mL. C'est pourquoi vous devez toujours utiliser une seringue fabriquée pour l'administration d'insuline U-100. L'utilisation d'une seringue de calibre différent peut fausser la dose et entraîner de graves problèmes, comme un taux de sucre dans le sang trop faible ou trop élevé.

Utilisation de la seringue

Suivez exactement les instructions suivantes pour tenter d'éviter la contamination de la préparation et le risque d'infection.

Les seringues en plastique et les aiguilles jetables ne doivent être utilisées qu'une seule fois et jetées après usage dans un contenant refermable pour objets pointus et tranchants résistant aux perforations (contenant pour objets contaminés) ou selon les directives de votre professionnel de la santé. IL NE FAUT PAS UTILISER LA SERINGUE NI L'AIGUILLE D'UNE AUTRE PERSONNE, car cela peut entraîner un risque de transmission d'agents infectieux.

Les seringues en verre et les aiguilles réutilisables doivent être stérilisées avant chaque injection. **Suivez les instructions fournies avec la seringue.**

Préparation de la dose

1. Lavez-vous les mains.
2. Examinez la préparation d'HUMALOG dans la fiole; elle doit être limpide et incolore. Ne l'utilisez pas si elle est trouble, visqueuse ou légèrement colorée ou encore si elle contient des particules solides.
3. Si vous utilisez une nouvelle fiole, retirez le capuchon de protection en plastique, mais n'enlevez pas le bouchon.
4. Nettoyez le dessus de la fiole avec un tampon imbibé d'alcool.
5. Si vous devez faire un mélange d'insulines, suivez les instructions qui suivent à ce sujet.
6. Retirez le capuchon de l'aiguille. Aspirez dans la seringue un volume d'air égal au volume de votre dose d'HUMALOG. Transpercez le bouchon de caoutchouc de la fiole d'HUMALOG avec l'aiguille et injectez l'air de la seringue dans la fiole.
7. Inversez la fiole et la seringue. Tenez la fiole et la seringue fermement dans une seule main.
8. Assurez-vous que la pointe de l'aiguille est immergée dans la préparation d'HUMALOG et aspirez dans la seringue la dose d'insuline requise.
9. Avant de retirer l'aiguille de la fiole, vérifiez si la seringue contient des bulles d'air, car celles-ci réduisent la dose d'HUMALOG. S'il y en a, tenez la seringue en position verticale et tapotez-la jusqu'à ce que les bulles remontent à la surface. Appuyez sur le piston pour les expulser et aspirez la dose d'insuline nécessaire.
10. Retirez l'aiguille de la fiole et déposez la seringue à plat de manière à ce que l'aiguille ne touche à rien.

Mélange d'HUMALOG avec des préparations d'insuline à action prolongée

IL N'EST PAS RECOMMANDÉ DE MÉLANGER HUMALOG AVEC DES INSULINES DE SOURCE ANIMALE NI AVEC DES PRÉPARATIONS D'INSULINE D'AUTRES FABRICANTS.

1. HUMALOG ne doit être mélangé avec des préparations d'insuline à action prolongée (HUMULIN N) que sur l'avis de votre médecin.
2. Aspirez dans la seringue un volume d'air égal au volume de votre dose d'HUMULIN à action prolongée. Insérez l'aiguille dans la fiole d'insuline à action prolongée et injectez l'air de la seringue dans la fiole en veillant à ne pas toucher à l'insuline. Retirez l'aiguille.
3. Injectez maintenant de l'air dans votre fiole d'HUMALOG de la même manière, mais ne retirez pas l'aiguille.
4. Inversez la fiole et la seringue.
5. Assurez-vous que la pointe de l'aiguille est immergée dans la préparation d'HUMALOG et aspirez dans la seringue la dose d'HUMALOG requise.
6. Avant de retirer l'aiguille de la fiole d'HUMALOG, vérifiez si la seringue contient des bulles d'air, car celles-ci réduisent la dose d'HUMALOG. S'il y en a, tenez la seringue en position verticale et tapotez-la jusqu'à ce que les bulles remontent à la surface. Appuyez sur le piston pour les expulser et aspirez la dose d'insuline nécessaire. Mélangez la préparation d'insuline HUMULIN à action prolongée en roulant la fiole entre vos mains ou en l'agitant doucement.
7. Retirez l'aiguille de la fiole d'HUMALOG et introduisez-la dans la fiole d'insuline HUMULIN à action prolongée. Inversez la fiole et la seringue. Assurez-vous que la pointe de l'aiguille est immergée dans l'insuline et retirez votre dose d'insuline HUMULIN à action prolongée.
8. Retirez l'aiguille et déposez la seringue à plat de manière à ce que l'aiguille ne touche à rien.

Suivez les instructions de votre médecin au sujet du mélange d'insulines qui doit se faire juste avant votre injection. HUMALOG doit être injecté aussitôt mélangé. Il importe de toujours procéder de la même façon.

Les seringues des différents fabricants ne comportent pas toutes le même espace entre le trait du bas et l'aiguille. Pour cette raison, ne modifiez ni la séquence des étapes dans la préparation des mélanges, ni la marque ou le modèle de seringue et d'aiguille prescrit par votre médecin.

Injection

Préparez le point d'injection selon les directives de votre professionnel de la santé. Insérez l'aiguille en suivant les directives de votre médecin. Enfoncez le piston jusqu'au fond. Retirez ensuite l'aiguille et exercez une légère pression sur le point d'injection pendant quelques secondes. Ne frottez pas le point d'injection. Laissez au moins 1 cm (0,5 po) entre chaque point d'injection pour éviter toute lésion des tissus.

Administration d'HUMALOG à l'aide d'une pompe à perfusion d'insuline

1. Les pompes à perfusion d'insuline approuvées par Santé Canada peuvent être utilisées pour l'administration d'HUMALOG à 100 unités. Veuillez lire et suivre les instructions qui accompagnent la pompe à perfusion.
2. Assurez-vous d'utiliser le réservoir et le cathéter adaptés à la pompe.
3. Changez l'insuline HUMALOG contenue dans le réservoir au moins tous les 14 jours. Changez les systèmes de perfusion selon les instructions du fabricant (3 jours sont habituellement recommandés) ou selon les directives de votre professionnel de la santé**.** Respectez les règles d'asepsie lorsque vous insérez l'ensemble à perfusion.
4. En cas d'hypoglycémie, la perfusion doit être interrompue jusqu'à ce que votre glycémie soit revenue à la normale. Avisez votre médecin si vous présentez des épisodes répétés d'hypoglycémie ou une hypoglycémie grave. Vous pourriez devoir envisager de réduire votre dose d'insuline ou d'interrompre temporairement la perfusion.

5. Un mauvais fonctionnement de la pompe ou une obstruction de l'ensemble à perfusion peut entraîner une hausse rapide de la glycémie. Si vous croyez que le flux d'insuline s'est interrompu, suivez les instructions qui accompagnent le produit et, au besoin, avertissez votre professionnel de la santé.
6. Lorsqu'il est administré à l'aide d'une pompe à perfusion d'insuline, HUMALOG ne doit pas être mélangé avec quelque autre type d'insuline que ce soit.

Dose habituelle

Votre médecin vous a indiqué le type et la quantité d'insuline à utiliser ainsi que le moment et la fréquence des injections. Chaque cas de diabète étant différent, votre médecin a établi ce schéma posologique spécialement pour vous.

La dose d'HUMALOG que vous prenez habituellement peut varier selon les changements apportés à votre alimentation, vos activités ou votre horaire de travail. Suivez rigoureusement les instructions de votre médecin afin de compenser ces changements. Les autres facteurs qui peuvent modifier la dose d'HUMALOG que vous prenez sont les suivants : maladie, grossesse, médicaments, activité physique et voyage.

Surdosage

L'hypoglycémie (quantité insuffisante de glucose dans le sang) est l'un des effets indésirables les plus fréquents chez les utilisateurs d'insuline. Elle peut être causée par :

1. des repas omis ou retardés;
2. une dose excessive d'insuline;
3. un surplus de travail ou trop d'exercice;
4. une infection ou une maladie (surtout si elle est accompagnée de diarrhée ou de vomissements);
5. une modification des besoins de l'organisme en insuline;
6. une maladie des glandes surrénales, de l'hypophyse ou de la thyroïde ou une maladie du foie ou des reins en évolution;
7. des interactions avec d'autres médicaments qui abaissent le taux de sucre dans le sang, comme les hypoglycémiants oraux, les salicylés, les sulfamides (antibiotiques) et certains antidépresseurs;
8. la consommation d'alcool.

Implications alimentaires

Si vous ne pouvez prendre un repas à l'heure habituelle, vous éviterez l'hypoglycémie en ingérant la quantité de glucides prescrite pour le repas sous forme de jus d'orange, de sirop, de bonbons, de pain ou de lait, sans modifier votre dose d'insuline. Si des nausées ou des vomissements vous obligent à omettre un repas, vous devez vérifier votre glycémie et en avertir votre médecin.

L'hypoglycémie légère ou modérée peut être traitée par la prise d'aliments ou de boissons contenant du sucre. Les patients doivent toujours avoir à portée de la main des aliments pouvant leur procurer rapidement une source de sucre, comme des menthes ou des comprimés de glucose. Les cas plus graves d'hypoglycémie peuvent nécessiter l'aide d'une autre personne. Les patients qui sont incapables de prendre du sucre par voie orale ou qui sont sans connaissance doivent recevoir une solution de glucose par voie intraveineuse sous surveillance médicale ou une injection de glucagon (intramusculaire ou sous-cutanée). Dès que le patient a repris connaissance, il doit prendre des glucides par voie orale.

En cas de surdosage, communiquez sans tarder avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez aucun symptôme.

EFFETS INDÉSIRABLES ET PROCÉDURES À SUIVRE

Hypoglycémie

L'hypoglycémie est l'un des effets indésirables les plus fréquents chez les utilisateurs d'insuline (voir la section UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT).

Acidose et coma diabétiques

Une concentration trop faible d'insuline dans l'organisme peut provoquer l'acidose diabétique (cet état est le contraire de l'hypoglycémie, qui est provoquée par un excès d'insuline dans le sang). L'omission d'une dose d'insuline, l'administration d'une dose plus faible que celle prescrite par le médecin, des excès alimentaires importants, une infection ou de la fièvre peuvent causer l'acidose diabétique. Dans ce cas, l'analyse d'urine révèle un taux élevé de sucre et d'acétone.

Les premiers symptômes d'acidose diabétique apparaissent habituellement de façon graduelle, au cours des heures ou des jours suivants, et se manifestent par la somnolence, la rougeur du visage, la soif et la perte d'appétit. Une respiration difficile et un pouls rapide constituent des symptômes plus graves.

Si elle n'est pas corrigée, elle peut provoquer la perte de connaissance, le coma ou la mort, d'où l'importance d'obtenir immédiatement une aide médicale.

Lipoatrophie

Dans de rares cas, l'injection sous-cutanée de préparations d'insuline peut entraîner une lipoatrophie (petites dépressions de la peau) ou une lipohypertrophie (augmentation de volume ou épaississement du tissu adipeux). Si vous remarquez l'une ou l'autre de ces manifestations, consultez votre médecin. La modification de votre technique d'injection pourrait atténuer ce problème.

Allergie à l'insuline

Le point d'injection peut parfois devenir rouge et enflé et causer des démangeaisons. Ces réactions allergiques locales disparaissent habituellement après quelques jours ou quelques semaines. Si vous avez de telles réactions, communiquez avec votre médecin. Il se peut qu'il recommande de changer le type ou la source d'insuline utilisée.

L'allergie généralisée, moins fréquente, mais pouvant entraîner des conséquences plus graves, peut se traduire par des éruptions cutanées sur tout le corps, un souffle court, une respiration sifflante, une chute de la pression artérielle, un pouls rapide ou une transpiration excessive. Les cas graves d'allergie généralisée peuvent menacer la vie. Si vous croyez avoir une telle réaction à l'insuline, avertissez sans tarder un médecin. Votre médecin pourrait recommander que vous vous prêtiez à un test cutané, c'est-à-dire l'injection de petites doses d'insulines différentes dans la peau afin de choisir l'insuline qui vous convient le mieux. Les patients qui ont présenté une grave réaction allergique généralisée à l'insuline doivent se soumettre à un test cutané avant de recevoir toute nouvelle préparation d'insuline.

Cette liste d'effets indésirables n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu lors de la prise d'HUMALOG, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER CE MÉDICAMENT

Avant leur première utilisation, les fioles d'insuline HUMALOG doivent être conservées au réfrigérateur, entre 2 et 8 °C. Vous ne devez pas les congeler ni les exposer à la chaleur excessive ou aux rayons du soleil. La fiole d'HUMALOG en cours d'utilisation peut être conservée à la température ambiante jusqu'à 28 jours, pourvu qu'elle soit gardée à la température la plus fraîche possible (inférieure à 30 °C) et à l'abri des sources directes de chaleur et de lumière. Les fioles utilisées ou non réfrigérées doivent être jetées après 28 jours, même si elles contiennent encore de l'insuline HUMALOG. N'utilisez pas les fioles d'HUMALOG si la préparation qu'elles contiennent a gelé.

N'UTILISEZ PAS UNE FIOLE D'HUMALOG APRÈS LA DATE DE PÉREMPTION ÉTAMPÉE SUR L'ÉTIQUETTE.

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation de produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir
    - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789
    - par la poste au Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701D
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes affranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance et les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet[MC] Canada, à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Si vous désirez obtenir plus de renseignements, adressez-vous d'abord à votre professionnel de la santé ou à votre pharmacien, ou à Eli Lilly Canada Inc. au :

1-888-545-5972, ou visitez le site Web à www.lilly.ca.

L'information contenue dans ce document était à jour au moment de la dernière révision mentionnée ci-dessous. Pour obtenir les renseignements les plus récents, veuillez consulter notre site Web ou communiquer avec nous directement.

Ce dépliant a été préparé par Eli Lilly Canada Inc., Toronto (Ontario) M1N 2E8.

HUMALOG, MIX25, MIX50 et KwikPen sont des marques déposées détenues par Eli Lilly and Company ou l'une de ses filiales ou sociétés affiliées.

Il se peut que vous ayez à relire ce document. Ne le jetez pas avant d'avoir pris tout votre médicament.

Dernière révision : 30 mars 2015

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

CARTOUCHES D'HUMALOG®
(insuline lispro injectable)
Solution pour injection, 100 unités/mL, norme Lilly

et HUMALOG® KWIKPEN®
(insuline lispro injectable)
Solution pour injection, 100 unités/mL, norme Lilly

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une monographie de produit publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada d'HUMALOG® et s'adresse tout particulièrement au consommateur. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements sur HUMALOG®. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Raisons d'utiliser ce médicament

L'insuline est une hormone sécrétée par le pancréas, une glande volumineuse située près de l'estomac. Cette hormone est nécessaire à l'assimilation des aliments par l'organisme, en particulier des sucres. En présence de diabète, le pancréas ne sécrète pas une quantité suffisante d'insuline pour répondre aux besoins de l'organisme.

Pour maîtriser votre diabète, votre médecin a prescrit des injections d'insuline qui maintiendront le taux de sucre dans votre sang à un niveau presque normal.

Effets de ce médicament

L'insuline lispro est un analogue de l'insuline humaine synthétisé par recombinaison de l'ADN. HUMALOG est constitué de cristaux d'insuline-zinc lispro dissous dans un liquide limpide. HUMALOG est utilisé pour maîtriser les taux élevés de sucre (glucose) dans le sang chez les personnes atteintes de diabète. HUMALOG agit plus rapidement et a une plus courte durée d'action que l'insuline régulière.

En raison de son début d'action rapide, HUMALOG doit être administré dans les 15 minutes précédant un repas. Si nécessaire, HUMALOG peut être administré peu après le repas (dans les 20 minutes suivant le début du repas). Pour tout type d'insuline, le profil d'action dans le temps peut varier jusqu'à un certain point d'une personne à l'autre ou à divers moments chez une même personne. Comme pour toutes les autres préparations d'insuline, la durée d'action d'HUMALOG dépend de la dose, du point d'injection, de l'irrigation sanguine, de la température corporelle et de l'activité physique.

Il importe de bien maîtriser le diabète. Un diabète non maîtrisé (hyperglycémie) peut, à la longue, entraîner un certain nombre de troubles graves comme la cécité, l'insuffisance rénale, une mauvaise circulation, des crises cardiaques, des accidents vasculaires cérébraux ou des lésions nerveuses. Une prise en charge efficace du diabète peut prévenir ces troubles ou les atténuer. Celle-ci exigera de votre part une collaboration étroite et constante avec les membres de l'équipe médicale qui veille au traitement de votre diabète, soit votre médecin et vos éducateurs (infirmières, diététistes, travailleurs sociaux, pharmaciens et autres professionnels de la santé). Vous pourrez mener une vie active, saine et productive si vous adoptez un régime alimentaire quotidien équilibré, si vous faites de l'exercice régulièrement et si vous effectuez vos injections d'insuline comme vous l'a prescrit votre médecin.

On vous a demandé de procéder à une vérification régulière des taux de sucre dans votre sang ou votre urine. Si vos tests sanguins révèlent constamment des taux de sucre supérieurs ou inférieurs à la normale, ou si vos analyses d'urine démontrent régulièrement la présence de sucre, votre diabète n'est pas maîtrisé de façon adéquate et vous devez en parler à votre médecin.

Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament

- Lorsque votre taux de sucre (glycémie) est trop faible (hypoglycémie). Lorsque vous aurez traité votre faible taux de sucre, suivez les directives de votre fournisseur de soins de santé concernant l'usage d'HUMALOG.
- Si vous souffrez d'une quelconque allergie à l'un des ingrédients d'HUMALOG. La liste complète des ingrédients d'HUMALOG est présentée ci-après.

Ingrédients médicinaux

HUMALOG contient 100 unités/mL d'analogue de l'insuline humaine.

HUMALOG contient de l'insuline lispro injectable.

Ingrédients non médicinaux

HUMALOG contient du glycérol, du phosphate disodique, du *m*-crésol, du zinc (sous forme d'ions) et de l'eau pour injection. De l'acide chlorhydrique ou de l'hydroxyde de sodium peut être ajouté pour ajuster le pH.

Formes posologiques

HUMALOG est une solution stérile d'insuline lispro injectable. Il est offert :
- en cartouche de 3 mL
- en stylo pré-rempli KwikPen de 3 mL

HUMALOG est également offert :
- en fiole de 10 mL
- en fiole de 3 mL

Les autres produits HUMALOG comprennent :
- HUMALOG KwikPen (insuline lispro injectable) à 200 unités/mL

- HUMALOG MIX25 (25 % insuline lispro injectable, 75 % insuline lispro protamine en suspension)
- HUMALOG MIX50 (50 % insuline lispro injectable, 50 % insuline lispro protamine en suspension)

Les stylos pré-remplis et les cartouches d'HUMALOG sont offerts en boîtes de 5. Les cartouches d'HUMALOG sont conçues pour être utilisées avec les dispositifs d'administration de Lilly. On ne doit pas mélanger d'autres insulines dans les cartouches ou les stylos pré-remplis d'HUMALOG ni les réutiliser.

Pour savoir comment utiliser le stylo pré-rempli jetable contenant de l'insuline, voir le manuel d'utilisation qui se trouve dans l'emballage.

N'UTILISEZ PAS UN AUTRE TYPE D'INSULINE À MOINS QUE VOTRE MÉDECIN NE LE RECOMMANDE.

Ayez toujours une réserve d'HUMALOG à portée de la main, soit un stylo et une cartouche de rechange ou un stylo pré-rempli. Le port du bracelet et de la carte pour diabétique vous assureront un traitement adéquat en cas de complications lors de vos déplacements.

Lorsque vous recevez votre insuline à la pharmacie, vérifiez les points suivants :

1. Le nom HUMALOG apparaît sur la boîte et l'étiquette de la cartouche ou du stylo pré-rempli.
2. La boîte et l'étiquette de la cartouche ou du stylo pré-rempli indiquent bien le type d'insuline convenant à vos besoins.
3. La teneur en insuline est de 100 unités (U-100).
4. La date de péremption sur l'emballage représente une échéance raisonnable.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- L'hypoglycémie (quantité insuffisante de glucose dans le sang) est l'effet indésirable que les utilisateurs d'insuline éprouvent le plus souvent. Il est recommandé de surveiller la glycémie chez tous les patients atteints de diabète. Les réactions hypoglycémiques ou hyperglycémiques non corrigées peuvent entraîner la perte de connaissance, le coma ou même la mort. Vous trouverez ci-dessous des renseignements sur la façon d'en reconnaître les symptômes.
- Cet analogue d'insuline humaine de Lilly se distingue des autres insulines par sa structure unique, son très rapide début d'action et la courte durée de son effet. HUMALOG devrait être administré dans les 15 minutes précédant un repas ou peu après le repas lorsque cela est nécessaire (dans les 20 minutes suivant le début du repas). Étant donné la courte durée d'action d'HUMALOG, vous devriez aussi utiliser une insuline à action prolongée, tel HUMULIN N, si vous êtes atteint de diabète de type 1, pour obtenir la meilleure maîtrise possible de votre glycémie (sauf si vous utilisez une pompe à perfusion d'insuline).
- La solution HUMALOG ne doit être utilisée que si elle est limpide et incolore et qu'aucun dépôt de particules solides ne s'est formé sur la paroi de la cartouche.
- Tout changement d'insuline doit se faire avec prudence et sous surveillance médicale uniquement. Des changements dans la pureté, la teneur, la marque (fabricant), le type (régulière, NPH, etc.), la source (bovine, porcine, bovine-porcine, humaine) ou le procédé de fabrication (ADN recombiné par rapport à insuline de source animale) peuvent nécessiter une modification de la posologie.
- Il n'est pas recommandé de mélanger HUMALOG avec des insulines de source animale ni avec des préparations d'insuline d'autres fabricants.
- Les patients recevant HUMALOG pourront nécessiter une posologie différente de celle des autres types d'insulines. Si un tel ajustement est nécessaire, il peut être effectué lors de l'administration de la première dose ou au cours des semaines suivantes.
- Pompe à perfusion d'insuline : Lorsqu'il est administré à l'aide d'une pompe à perfusion d'insuline, HUMALOG ne doit pas être dilué ni mélangé avec quelque autre forme d'insuline que ce soit. Veuillez lire attentivement les instructions du fabricant de la pompe à perfusion d'insuline ainsi que le présent feuillet de renseignements avant d'utiliser HUMALOG.

AVANT d'utiliser HUMALOG, veuillez consulter votre médecin ou votre pharmacien dans les cas suivants :

- Vous avez une maladie des reins ou du foie; dans ce cas, votre médecin pourrait modifier votre dose d'insuline.
- Vous consommez de l'alcool (y compris du vin et de la bière) : surveillez les signes d'hypoglycémie et ne buvez jamais d'alcool à jeun.
- Vous vous engagez dans une activité physique plus intense qu'à l'habitude ou vous souhaitez changer votre régime alimentaire habituel. Vous pourriez avoir besoin de prendre moins d'insuline pendant l'activité physique et quelque temps après. De plus, il est possible que l'exercice accélère l'effet d'une dose d'insuline,

particulièrement si l'exercice touche l'endroit où l'insuline est injectée.

- Vous êtes malade. La maladie, surtout si elle est accompagnée de nausées et de vomissements, peut modifier vos besoins en insuline. Même si vous ne mangez pas, votre organisme a besoin d'insuline. Vous et votre médecin devez établir une ligne de conduite à suivre en cas de maladie. Si vous êtes malade, vérifiez souvent le taux de sucre dans votre sang ou votre urine.
- Vous voyagez au-delà de 2 fuseaux horaires. Vous devez consulter votre médecin au sujet des ajustements à apporter à l'horaire de vos injections.
- Vous êtes enceinte. HUMALOG peut être utilisé durant la grossesse s'il est cliniquement indiqué. D'après des données recueillies auprès d'un grand nombre de patientes enceintes exposées au médicament, HUMALOG n'aurait aucun effet indésirable sur la grossesse ni sur la santé du fœtus ou du nouveau-né. Il est particulièrement important pour vous et l'enfant à naître de bien maîtriser votre diabète. La grossesse peut compliquer la prise en charge du diabète. Si vous prévoyez avoir un enfant ou si vous êtes enceinte ou encore si vous allaitez, consultez votre médecin.
- Vous prenez d'autres médicaments. Bon nombre de médicaments modifient la façon dont le glucose agit dans l'organisme, ce qui pourrait influer sur votre dose d'insuline. Vous trouverez ci-dessous une liste des médicaments les plus courants qui pourraient avoir une influence sur votre traitement par l'insuline. Consultez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez de nouveaux médicaments ou changez de médicaments, même ceux qui ne sont pas sous ordonnance.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Il est possible que vos besoins en insuline augmentent si vous prenez d'autres médicaments exerçant une action hyperglycémique comme les contraceptifs (p. ex., la pilule, les injections et les timbres), les corticostéroïdes ou l'hormonothérapie thyroïdienne substitutive. Les besoins en insuline peuvent diminuer en présence d'agents comme les antidiabétiques oraux, les salicylés (aspirine), les sulfamides (antibiotiques), certains antidépresseurs (inhibiteurs de la monoamine oxydase), les bêtabloquants, l'alcool, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II. Vous devez toujours aviser votre médecin de tous les médicaments que vous prenez.

L'administration de thiazolidinédiones (telles que la rosiglitazone et la pioglitazone), seules ou avec d'autres agents antidiabétiques (y compris l'insuline), a été associée à de l'insuffisance cardiaque et à une enflure des membres inférieurs. Communiquez immédiatement avec votre médecin si des symptômes d'essoufflement, de fatigue, d'intolérance à l'effort ou d'enflure des membres inférieurs se manifestent pendant la prise de ces agents.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

HUMALOG est une solution stérile. HUMALOG doit être administré par injection sous-cutanée ou de façon continue à l'aide d'une pompe à perfusion sous-cutanée d'insuline. La concentration d'HUMALOG dans les cartouches de 3 mL et les stylos pré-remplis est de 100 unités/mL (U-100).

Lorsqu'il est employé comme insuline prandiale (lors des repas), HUMALOG devrait être administré dans les 15 minutes précédant un repas ou peu après le repas lorsque cela est nécessaire (dans les 20 minutes suivant le début du repas).

HUMALOG est un liquide limpide et incolore ayant l'apparence et la consistance de l'eau. N'utilisez pas la cartouche ou le stylo pré-rempli si le contenu semble trouble, visqueux ou légèrement coloré, ou s'il renferme des particules solides. Vérifiez toujours l'aspect de votre cartouche ou de votre stylo pré-rempli d'HUMALOG avant de l'utiliser. Si vous observez quelque chose d'inhabituel dans l'apparence du produit ou constatez un changement marqué de vos besoins en insuline, consultez votre médecin.

Technique d'injection

Préparation de la cartouche d'HUMALOG pour insertion dans le stylo

1. Lavez-vous les mains.
2. Avant d'insérer la cartouche d'HUMALOG dans le stylo, examinez le contenu de la cartouche pour vous assurer qu'il est limpide et incolore. N'utilisez pas la cartouche d'HUMALOG si la solution est trouble, visqueuse ou légèrement colorée, si elle contient des particules solides ou si la cartouche est fissurée ou brisée.
3. Suivez attentivement les instructions du fabricant pour mettre la cartouche dans le stylo.

Injection de la dose

1. Lavez-vous les mains.
2. Désinfectez la membrane en caoutchouc de la capsule métallique de la cartouche ou du stylo pré-rempli avec un tampon imbibé d'alcool.
3. Vérifiez la préparation d'HUMALOG dans la cartouche. Elle doit être limpide et incolore. Ne l'utilisez pas si elle est trouble, visqueuse ou légèrement colorée ou encore si elle contient des particules solides.
4. Suivez les instructions du fabricant du stylo pour la mise en place de l'aiguille.
5. Tenez le stylo en position verticale, l'aiguille dirigée vers le haut. Si vous remarquez la présence de grosses bulles d'air, tapotez le côté du stylo jusqu'à ce que les bulles remontent à la surface. Expulsez l'air et les bulles de l'aiguille en tournant le sélecteur de dose afin d'obtenir 2 unités, puis appuyez sur le bouton-poussoir. Répétez cette étape au besoin jusqu'à ce qu'une goutte d'HUMALOG apparaisse au bout de l'aiguille.

6. Pour éviter d'endommager les tissus, faites la rotation des points d'injection pour ne pas utiliser le même point d'injection plus de 1 fois par mois environ.
7. Préparez le point d'injection selon les directives de votre professionnel de la santé.
8. Insérez l'aiguille en suivant les directives de votre médecin.
9. Suivez les instructions du fabricant du stylo pour l'injection d'HUMALOG.
10. Retirez l'aiguille et exercez une légère pression sur le point d'injection pendant quelques secondes. Ne frottez pas le point d'injection.
11. Immédiatement après l'injection, enlevez l'aiguille du stylo afin de préserver la stérilité et d'éviter l'écoulement d'insuline, l'entrée d'air ou l'obstruction de l'aiguille. Jetez l'aiguille dans un contenant refermable pour objets pointus et tranchants résistant aux perforations (contenant pour objets contaminés) ou selon les directives de votre professionnel de la santé. Ne la réutilisez pas. IL NE FAUT PAS UTILISER L'AIGUILLE, LA CARTOUCHE NI LE STYLO D'UNE AUTRE PERSONNE. Afin de prévenir la transmission possible de maladies, les patients ne doivent jamais partager un même stylo ou une même cartouche HUMALOG, même si l'aiguille sur le dispositif d'injection a été changée.
12. Servez-vous de l'indicateur sur le côté de la cartouche de 3 mL pour évaluer la quantité d'HUMALOG qui reste. Sur les cartouches de 3 mL, la distance entre chaque trait correspond environ à 20 unités. Par conséquent, lorsque l'extrémité antérieure du bouton-poussoir est vis-à-vis du dernier trait, il reste environ 20 unités d'HUMALOG dans la cartouche. Vous pouvez continuer à utiliser la cartouche jusqu'à ce que le bouton-poussoir s'arrête. Suivez les instructions du fabricant du stylo afin de vous assurer que vous avez reçu la dose complète.

Dose habituelle

Votre médecin vous a indiqué le type et la quantité d'insuline à utiliser ainsi que le moment et la fréquence des injections. Chaque cas de diabète étant différent, votre médecin a établi ce schéma posologique spécialement pour vous.

La dose d'HUMALOG que vous prenez habituellement peut varier selon les changements apportés à votre alimentation, vos activités ou votre horaire de travail. Suivez rigoureusement les instructions de votre médecin afin de compenser ces changements. Les autres facteurs qui peuvent modifier la dose d'HUMALOG que vous prenez sont les suivants : maladie, grossesse, médicaments, activité physique et voyage.

Surdosage

L'hypoglycémie (quantité insuffisante de glucose dans le sang) est l'un des effets indésirables les plus fréquents chez les utilisateurs d'insuline. Elle peut être causée par :

1. des repas omis ou retardés;
2. une dose excessive d'insuline;
3. un surplus de travail ou trop d'exercice;
4. une infection ou une maladie (surtout si elle est accompagnée de diarrhée ou de vomissements);
5. une modification des besoins de l'organisme en insuline;
6. une maladie des glandes surrénales, de l'hypophyse ou de la thyroïde ou une maladie du foie ou des reins en évolution;
7. des interactions avec d'autres médicaments qui abaissent le taux de sucre dans le sang, comme les hypoglycémiants oraux, les salicylés, les sulfamides (antibiotiques) et certains antidépresseurs;
8. la consommation d'alcool.

Implications alimentaires

Si vous ne pouvez prendre un repas à l'heure habituelle, vous éviterez l'hypoglycémie en ingérant la quantité de glucides prescrite pour le repas sous forme de jus d'orange, de sirop, de bonbons, de pain ou de lait, sans modifier votre dose d'insuline. Si des nausées ou des vomissements vous obligent à omettre un repas, vous devez vérifier votre glycémie et en avertir votre médecin.

L'hypoglycémie légère ou modérée peut être traitée par la prise d'aliments ou de boissons contenant du sucre. Les patients doivent toujours avoir à portée de la main des aliments pouvant leur procurer rapidement une source de sucre, comme des menthes ou des comprimés de glucose. Les cas plus graves d'hypoglycémie peuvent nécessiter l'aide d'une autre personne. Les patients qui sont incapables de prendre du sucre par voie orale ou qui sont sans connaissance doivent recevoir une solution de glucose par voie intraveineuse sous surveillance médicale ou une injection de glucagon (intramusculaire ou sous-cutanée). Dès que le patient a repris connaissance, il doit prendre des glucides par voie orale.

En cas de surdosage, communiquez sans tarder avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez aucun symptôme.

EFFETS INDÉSIRABLES ET PROCÉDURES À SUIVRE

Hypoglycémie

L'hypoglycémie est l'un des effets indésirables les plus fréquents chez les utilisateurs d'insuline (voir la section UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT).

Acidose et coma diabétiques

Une concentration trop faible d'insuline dans l'organisme peut provoquer l'acidose diabétique (cet état est le contraire de l'hypoglycémie, qui est provoquée par un excès d'insuline dans le sang). L'omission d'une dose d'insuline, l'administration d'une dose plus faible que celle prescrite par le médecin, des excès alimentaires importants, une infection ou de la fièvre peuvent causer l'acidose diabétique. Dans ce cas, l'analyse d'urine révèle un taux élevé de sucre et d'acétone.

Les premiers symptômes d'acidose diabétique apparaissent habituellement de façon graduelle, au cours des heures ou des jours suivants, et se manifestent par la somnolence, la rougeur du visage, la soif et la perte d'appétit. Une respiration difficile et un pouls rapide constituent des symptômes plus graves.

Si elle n'est pas corrigée, elle peut provoquer la perte de connaissance, le coma ou la mort, d'où l'importance d'obtenir immédiatement une aide médicale.

Lipoatrophie

Dans de rares cas, l'injection sous-cutanée de préparations d'insuline peut entraîner une lipoatrophie (petites dépressions de la peau) ou une lipohypertrophie (augmentation de volume ou épaississement du tissu adipeux). Si vous remarquez l'une ou l'autre de ces manifestations, consultez votre médecin. La modification de votre technique d'injection pourrait atténuer ce problème.

Allergie à l'insuline

Le point d'injection peut parfois devenir rouge et enflé et causer des démangeaisons. Ces réactions allergiques locales disparaissent habituellement après quelques jours ou quelques semaines. Si vous avez de telles réactions, communiquez avec votre médecin. Il se peut qu'il recommande de changer le type ou la source d'insuline utilisée.

L'allergie généralisée, moins fréquente, mais pouvant entraîner des conséquences plus graves, peut se traduire par des éruptions cutanées sur tout le corps, un souffle court, une respiration sifflante, une chute de la pression artérielle, un pouls rapide ou une transpiration excessive. Les cas graves d'allergie généralisée peuvent menacer la vie. Si vous croyez avoir une telle réaction à l'insuline, avertissez sans tarder un médecin. Votre médecin pourrait recommander que vous vous prêtiez à un test cutané, c'est-à-dire l'injection de petites doses d'insulines différentes dans la peau afin de choisir l'insuline qui vous convient le mieux. Les patients qui ont présenté une grave réaction allergique généralisée à l'insuline doivent se soumettre à un test cutané avant de recevoir toute nouvelle préparation d'insuline.

Cette liste d'effets indésirables n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu lors de la prise d'HUMALOG, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER CE MÉDICAMENT

Avant la première utilisation, les cartouches ou les stylos pré-remplis d'insuline HUMALOG doivent être conservés au réfrigérateur, entre 2 et 8 °C. Vous ne devez pas les congeler ni les exposer à la chaleur excessive ou aux rayons du soleil. Le stylo et la cartouche d'HUMALOG en cours d'utilisation ne doivent pas être réfrigérés, mais gardés à la température la plus fraîche possible (inférieure à 30 °C) et à l'abri des sources directes de chaleur et de lumière. N'utilisez pas les cartouches ou les stylos pré-remplis d'HUMALOG si la préparation qu'ils contiennent a gelé. Les cartouches ou les stylos pré-remplis utilisés ou non réfrigérés doivent être jetés après 28 jours, même s'ils contiennent encore de l'insuline HUMALOG.

Inspection de la cartouche

La solution d'HUMALOG doit être limpide et incolore. N'UTILISEZ PAS une cartouche d'HUMALOG ou un stylo KwikPen si son contenu a un aspect trouble, visqueux ou légèrement coloré ou si des particules solides sont visibles. Retournez à la pharmacie toute cartouche ou tout stylo KwikPen dont le contenu n'est pas limpide et incolore ou qui est fissuré ou brisé et demandez qu'on remplace le produit.

Consultez votre professionnel de la santé si vous remarquez quelque chose d'inhabituel dans l'apparence ou l'effet de votre insuline.

N'UTILISEZ PAS LES CARTOUCHES OU LES STYLOS PRÉ-REMPLIS D'HUMALOG APRÈS LA DATE DE PÉREMPTION ÉTAMPÉE SUR L'ÉTIQUETTE.

Jeter les aiguilles utilisées dans un contenant résistant aux perforations ou selon les directives de votre professionnel de la santé.

Jeter les stylos utilisés selon les directives de votre professionnel de la santé, en ayant pris soin de retirer l'aiguille.

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation de produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir
  - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789
  - par la poste au Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701D
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes affranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance et les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet[MC] Canada, à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Si vous désirez obtenir plus de renseignements, adressez-vous d'abord à votre professionnel de la santé ou à votre pharmacien, ou à Eli Lilly Canada Inc. au :

1-888-545-5972, ou visitez le site Web à www.lilly.ca.

L'information contenue dans ce document était à jour au moment de la dernière révision mentionnée ci-dessous. Pour obtenir les renseignements les plus récents, veuillez consulter notre site Web ou communiquer avec nous directement.

Ce dépliant a été préparé par Eli Lilly Canada Inc., Toronto (Ontario) M1N 2E8.

HUMALOG, MIX25, MIX50 et KwikPen sont des marques déposées détenues par Eli Lilly and Company ou l'une de ses filiales ou sociétés affiliées.

Il se peut que vous ayez à relire ce document. Ne le jetez pas avant d'avoir pris tout votre médicament.

Dernière révision : 30 mars 2015

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

CARTOUCHES HUMALOG® MIX25®
(25 % insuline lispro injectable, 75 % insuline lispro protamine en suspension)
Suspension pour injection, 100 unités/mL, norme Lilly

et HUMALOG® MIX25® KWIKPEN®
(25 % insuline lispro injectable, 75 % insuline lispro protamine en suspension)
Suspension pour injection, 100 unités/mL, norme Lilly

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une monographie de produit publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada d'HUMALOG® MIX25® et s'adresse tout particulièrement au consommateur. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements sur HUMALOG® MIX25®. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Raisons d'utiliser ce médicament

L'insuline est une hormone sécrétée par le pancréas, une glande volumineuse située près de l'estomac. Cette hormone est nécessaire à l'assimilation des aliments par l'organisme, en particulier des sucres. En présence de diabète, le pancréas ne sécrète pas une quantité suffisante d'insuline pour répondre aux besoins de l'organisme.

Pour maîtriser votre diabète, votre médecin a prescrit des injections d'insuline qui maintiendront le taux de sucre dans votre sang à un niveau presque normal.

Effets de ce médicament

L'insuline lispro est un analogue de l'insuline humaine synthétisé par recombinaison de l'ADN. HUMALOG MIX25 est un mélange d'insulines synthétiques à action rapide (insuline lispro) et à action prolongée (insuline lispro protamine). HUMALOG MIX25 est utilisé pour maîtriser les taux élevés de sucre (glucose) dans le sang chez les personnes atteintes de diabète. HUMALOG MIX25 agit plus rapidement et a une plus courte durée d'action que l'insuline régulière.

En raison de son début d'action rapide, HUMALOG MIX25 doit être administré dans les 15 minutes précédant un repas. Pour tout type d'insuline, le profil d'action dans le temps peut varier jusqu'à un certain point d'une personne à l'autre ou à divers moments chez une même personne. Comme pour toutes les autres préparations d'insuline, la durée d'action d'HUMALOG MIX25 dépend de la dose, du point d'injection, de l'irrigation sanguine, de la température corporelle et de l'activité physique.

Il importe de bien maîtriser le diabète. Un diabète non maîtrisé (hyperglycémie) peut, à la longue, entraîner un certain nombre de troubles graves comme la cécité, l'insuffisance rénale, une mauvaise circulation, des crises cardiaques, des accidents vasculaires cérébraux ou des lésions nerveuses. Une prise en charge efficace du diabète peut prévenir ces troubles ou les atténuer. Celle-ci exigera de votre part une collaboration étroite et constante avec les membres de l'équipe médicale qui veille au traitement de votre diabète, soit votre médecin et vos éducateurs (infirmières, diététistes, travailleurs sociaux, pharmaciens et autres professionnels de la santé). Vous pourrez mener une vie active, saine et productive si vous adoptez un régime alimentaire quotidien équilibré, si vous faites de l'exercice régulièrement et si vous effectuez vos injections d'insuline comme vous l'a prescrit votre médecin.

On vous a demandé de procéder à une vérification régulière des taux de sucre dans votre sang ou votre urine. Si vos tests sanguins révèlent constamment des taux de sucre supérieurs ou inférieurs à la normale, ou si vos analyses d'urine démontrent régulièrement la présence de sucre, votre diabète n'est pas maîtrisé de façon adéquate et vous devez en parler à votre médecin.

Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament

- Lorsque votre taux de sucre (glycémie) est trop faible (hypoglycémie). Lorsque vous aurez traité votre faible taux de sucre, suivez les directives de votre fournisseur de soins de santé concernant l'usage d'HUMALOG MIX25.
- Si vous souffrez d'une quelconque allergie à l'un des ingrédients d'HUMALOG MIX25. La liste complète des ingrédients d'HUMALOG MIX25 est présentée ci-après.

Ingrédients médicinaux

HUMALOG MIX25 contient 100 unités/mL d'analogue de l'insuline humaine.

HUMALOG MIX25 contient un mélange d'insuline lispro injectable (25 %) et d'insuline lispro protamine en suspension (75 %).

Ingrédients non médicinaux

HUMALOG MIX25 contient du glycérol, du phosphate disodique, du *m*-crésol, du zinc (sous forme d'ions) et de l'eau pour injection. De l'acide chlorhydrique ou de l'hydroxyde de sodium peut être ajouté pour ajuster le pH. HUMALOG MIX25 contient également du phénol liquéfié, du sulfate de protamine et de l'oxyde de zinc.

Formes posologiques

HUMALOG MIX25 est une suspension stérile composée à 25 % d'insuline lispro injectable et à 75 % d'insuline lispro protamine en suspension. Il est offert :
- en cartouche de 3 mL
- en stylo pré-rempli KwikPen de 3 mL

Les autres produits HUMALOG comprennent :
- HUMALOG (insuline lispro injectable à 100 unités/mL)
- HUMALOG KwikPen (insuline lispro injectable) à 200 unités/mL
- HUMALOG MIX50 (50 % insuline lispro injectable, 50 % insuline lispro protamine en suspension)

Les stylos pré-remplis et les cartouches d'HUMALOG MIX25 sont offerts en boîtes de 5. Les cartouches d'HUMALOG MIX25 sont conçues pour être utilisées avec les dispositifs d'administration de Lilly. On ne doit pas mélanger d'autres insulines dans les cartouches ou les stylos pré-remplis d'HUMALOG MIX25 ni les réutiliser.

Pour savoir comment utiliser le stylo pré-rempli jetable contenant de l'insuline, voir le manuel d'utilisation qui se trouve dans l'emballage.

N'UTILISEZ PAS UN AUTRE TYPE D'INSULINE À MOINS QUE VOTRE MÉDECIN NE LE RECOMMANDE.

Ayez toujours une réserve d'HUMALOG MIX25 à portée de la main, soit un stylo et une cartouche de rechange ou un stylo pré-rempli. Le port du bracelet et de la carte pour diabétique vous assureront un traitement adéquat en cas de complications lors de vos déplacements.

Lorsque vous recevez votre insuline à la pharmacie, vérifiez les points suivants :
1. Le nom HUMALOG MIX25 apparaît sur la boîte et l'étiquette de la cartouche ou du stylo pré-rempli.
2. La boîte et l'étiquette de la cartouche ou du stylo pré-rempli indiquent bien le type d'insuline convenant à vos besoins.
3. La teneur en insuline est de 100 unités (U-100).
4. La date de péremption sur l'emballage représente une échéance raisonnable.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- L'hypoglycémie (quantité insuffisante de glucose dans le sang) est l'effet indésirable que les utilisateurs d'insuline éprouvent le plus souvent. Il est recommandé de surveiller la glycémie chez tous les patients atteints de diabète. Les réactions hypoglycémiques ou hyperglycémiques non corrigées peuvent entraîner la perte de connaissance, le coma ou même la mort. Vous trouverez ci-dessous des renseignements sur la façon d'en reconnaître les symptômes.
- Cet analogue d'insuline humaine de Lilly se distingue des autres insulines par sa structure unique, son très rapide début d'action et la courte durée de son effet. HUMALOG MIX25 devrait être administré dans les 15 minutes précédant un repas.
- HUMALOG MIX25 est une suspension blanche qui doit être administrée par injection sous-cutanée seulement. HUMALOG MIX25 ne doit pas être administré par voie intraveineuse.
- Tout changement d'insuline doit se faire avec prudence et sous surveillance médicale uniquement. Des changements dans la pureté, la teneur, la marque (fabricant), le type (régulière, NPH, etc.), la source (bovine, porcine, bovine-porcine, humaine) ou le procédé de fabrication (ADN recombiné par rapport à insuline de source animale) peuvent nécessiter une modification de la posologie.
- Il n'est pas recommandé de mélanger HUMALOG MIX25 avec des insulines de source animale ni avec des préparations d'insuline d'autres fabricants.
- Les patients recevant HUMALOG MIX25 pourront nécessiter une posologie différente de celle des autres types d'insulines. Si un tel ajustement est nécessaire, il peut être effectué lors de l'administration de la première dose ou au cours des semaines suivantes.

AVANT d'utiliser HUMALOG MIX25, veuillez consulter votre médecin ou votre pharmacien dans les cas suivants :
- Vous avez une maladie des reins ou du foie; dans ce cas, votre médecin pourrait modifier votre dose d'insuline.
- Vous consommez de l'alcool (y compris du vin et de la bière) : surveillez les signes d'hypoglycémie et ne buvez jamais d'alcool à jeun.
- Vous vous engagez dans une activité physique plus intense qu'à l'habitude ou vous souhaitez changer votre régime alimentaire habituel. Vous pourriez avoir besoin de prendre moins d'insuline pendant l'activité physique et quelque temps après. De plus, il est possible que l'exercice accélère l'effet d'une dose d'insuline, particulièrement si l'exercice touche l'endroit où l'insuline est injectée.
- Vous êtes malade. La maladie, surtout si elle est accompagnée de nausées et de vomissements, peut modifier vos besoins en insuline. Même si vous ne mangez pas, votre organisme a besoin d'insuline. Vous et votre médecin devez établir une ligne de conduite à suivre en cas de maladie. Si vous êtes malade, vérifiez souvent le taux de sucre dans votre sang ou votre urine.

- Vous voyagez au-delà de 2 fuseaux horaires. Vous devez consulter votre médecin au sujet des ajustements à apporter à l'horaire de vos injections.
- Vous êtes enceinte. HUMALOG MIX25 peut être utilisé durant la grossesse s'il est cliniquement indiqué. D'après des données recueillies auprès d'un grand nombre de patientes enceintes exposées au médicament, HUMALOG MIX25 n'aurait aucun effet indésirable sur la grossesse ni sur la santé du fœtus ou du nouveau-né. Il est particulièrement important pour vous et l'enfant à naître de bien maîtriser votre diabète. La grossesse peut compliquer la prise en charge du diabète. Si vous prévoyez avoir un enfant ou si vous êtes enceinte ou encore si vous allaitez, consultez votre médecin.
- Vous prenez d'autres médicaments. Bon nombre de médicaments modifient la façon dont le glucose agit dans l'organisme, ce qui pourrait influer sur votre dose d'insuline. Vous trouverez ci-dessous une liste des médicaments les plus courants qui pourraient avoir une influence sur votre traitement par l'insuline. Consultez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez de nouveaux médicaments ou changez de médicaments, même ceux qui ne sont pas sous ordonnance.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Il est possible que vos besoins en insuline augmentent si vous prenez d'autres médicaments exerçant une action hyperglycémique comme les contraceptifs (p. ex., la pilule, les injections et les timbres), les corticostéroïdes ou l'hormonothérapie thyroïdienne substitutive. Les besoins en insuline peuvent diminuer en présence d'agents comme les antidiabétiques oraux, les salicylés (aspirine), les sulfamides (antibiotiques), certains antidépresseurs (inhibiteurs de la monoamine oxydase), les bêtabloquants, l'alcool, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II. Vous devez toujours aviser votre médecin de tous les médicaments que vous prenez.

L'administration de thiazolidinédiones (telles que la rosiglitazone et la pioglitazone), seules ou avec d'autres agents antidiabétiques (y compris l'insuline), a été associée à de l'insuffisance cardiaque et à une enflure des membres inférieurs. Communiquez immédiatement avec votre médecin si des symptômes d'essoufflement, de fatigue, d'intolérance à l'effort ou d'enflure des membres inférieurs se manifestent pendant la prise de ces agents.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

<u>HUMALOG MIX25</u>

Les cartouches de 3 mL ne doivent être utilisées qu'avec les stylos de 3 mL.

<u>Préparation de la cartouche d'HUMALOG MIX25 pour insertion dans le stylo</u>

1. Lavez-vous les mains.
2. Afin de remettre l'insuline en suspension immédiatement avant l'usage, roulez la cartouche contenant HUMALOG MIX25 entre les paumes de vos mains 10 fois, puis inversez celle-ci de 180° 10 fois jusqu'à ce qu'elle ait une apparence trouble ou laiteuse uniforme. Dans le cas contraire, répétez les étapes précédentes jusqu'à ce que le contenu soit mélangé. Les cartouches renferment une petite perle en verre facilitant le mélange. N'agitez pas vigoureusement la cartouche, car vous risquez de provoquer la formation d'une écume qui pourrait fausser la mesure de la dose.
3. Examinez la cartouche d'HUMALOG MIX25 avant de l'insérer dans le stylo. N'utilisez pas la cartouche d'HUMALOG MIX25 si elle contient des grumeaux ou si des particules blanches solides adhèrent au fond ou sur les parois de la cartouche, donnant une apparence givrée à la suspension, ou si la cartouche est fissurée ou brisée.
4. Suivez attentivement les instructions du fabricant pour mettre la cartouche dans le stylo.

<u>Injection de la dose</u>

1. Lavez-vous les mains.
2. Désinfectez la membrane en caoutchouc de la capsule métallique ou du stylo pré-rempli avec un tampon imbibé d'alcool.
3. Examinez la préparation d'HUMALOG MIX25 dans la cartouche. Elle devrait avoir une apparence trouble ou laiteuse uniforme.
4. Suivez les instructions du fabricant du stylo pour la mise en place de l'aiguille.
5. Tenez le stylo en position verticale, l'aiguille dirigée vers le haut. Si vous remarquez la présence de grosses bulles d'air, tapotez le côté du stylo jusqu'à ce que les bulles remontent à la surface. Expulsez l'air et les bulles de l'aiguille en tournant le sélecteur de dose afin d'obtenir 2 unités, puis appuyez sur le bouton-poussoir. Répétez cette étape au besoin jusqu'à ce qu'une goutte d'HUMALOG MIX25 apparaisse au bout de l'aiguille.
6. Pour éviter d'endommager les tissus, faites la rotation des points d'injection pour ne pas utiliser le même point d'injection plus de 1 fois par mois environ.
7. Préparez le point d'injection selon les directives de votre professionnel de la santé.
8. Insérez l'aiguille en suivant les directives de votre médecin.
9. Suivez les instructions du fabricant du stylo pour l'injection d'HUMALOG MIX25.
10. Retirez l'aiguille et maintenez une légère pression au point d'injection pendant quelques secondes. Ne frottez pas le point d'injection.
11. Immédiatement après l'injection, enlevez l'aiguille du stylo afin de préserver la stérilité et d'éviter la fuite d'insuline, l'entrée d'air ou l'obstruction de l'aiguille. Jetez l'aiguille dans un contenant refermable pour objets pointus et tranchants résistant aux perforations (contenant pour objets contaminés) ou selon les directives de votre professionnel de la santé. Ne la réutilisez pas. IL NE FAUT PAS UTILISER L'AIGUILLE, LA CARTOUCHE NI LE STYLO

D'UNE AUTRE PERSONNE. Afin de prévenir la transmission possible de maladies, les patients ne doivent jamais partager un même stylo ou une même cartouche HUMALOG MIX25, même si l'aiguille sur le dispositif d'injection a été changée.

12. Servez-vous de l'indicateur sur le côté de la cartouche de 3 mL pour évaluer la quantité d'HUMALOG MIX25 qui reste. Sur les cartouches de 3 mL, la distance entre chaque trait correspond environ à 20 unités. Par conséquent, lorsque l'extrémité antérieure du bouton-poussoir est vis-à-vis du dernier trait, il reste environ 20 unités d'HUMALOG MIX25 dans la cartouche. Vous pouvez continuer à utiliser la cartouche jusqu'à ce que le bouton-poussoir s'arrête. Suivez les instructions du fabricant du stylo afin de vous assurer que vous avez reçu la dose complète.

Dose habituelle

Votre médecin vous a indiqué le type et la quantité d'insuline à utiliser ainsi que le moment et la fréquence des injections. Chaque cas de diabète étant différent, votre médecin a établi ce schéma posologique spécialement pour vous.

La dose d'HUMALOG MIX25 que vous prenez habituellement peut varier selon les changements apportés à votre alimentation, vos activités ou votre horaire de travail. Suivez rigoureusement les instructions de votre médecin afin de compenser ces changements. Les autres facteurs qui peuvent modifier la dose d'HUMALOG MIX25 que vous prenez sont les suivants : maladie, grossesse, médicaments, activité physique et voyage.

Surdosage

L'hypoglycémie (quantité insuffisante de glucose dans le sang) est l'un des effets indésirables les plus fréquents chez les utilisateurs d'insuline. Elle peut être causée par :

1. des repas omis ou retardés;
2. une dose excessive d'insuline;
3. un surplus de travail ou trop d'exercice;
4. une infection ou une maladie (surtout si elle est accompagnée de diarrhée ou de vomissements);
5. une modification des besoins de l'organisme en insuline;
6. une maladie des glandes surrénales, de l'hypophyse ou de la thyroïde ou une maladie du foie ou des reins en évolution;
7. des interactions avec d'autres médicaments qui abaissent le taux de sucre dans le sang, comme les hypoglycémiants oraux, les salicylés, les sulfamides (antibiotiques) et certains antidépresseurs;
8. la consommation d'alcool.

Implications alimentaires

Si vous ne pouvez prendre un repas à l'heure habituelle, vous éviterez l'hypoglycémie en ingérant la quantité de glucides prescrite pour le repas sous forme de jus d'orange, de sirop, de bonbons, de pain ou de lait, sans modifier votre dose d'insuline. Si des nausées ou des vomissements vous obligent à omettre un repas, vous devez vérifier votre glycémie et en avertir votre médecin.

L'hypoglycémie légère ou modérée peut être traitée par la prise d'aliments ou de boissons contenant du sucre. Les patients doivent toujours avoir à portée de la main des aliments pouvant leur procurer rapidement une source de sucre, comme des menthes ou des comprimés de glucose. Les cas plus graves d'hypoglycémie peuvent nécessiter l'aide d'une autre personne. Les patients qui sont incapables de prendre du sucre par voie orale ou qui sont sans connaissance doivent recevoir une solution de glucose par voie intraveineuse sous surveillance médicale ou une injection de glucagon (intramusculaire ou sous-cutanée). Dès que le patient a repris connaissance, il doit prendre des glucides par voie orale.

En cas de surdosage, communiquez sans tarder avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez aucun symptôme.

EFFETS INDÉSIRABLES ET PROCÉDURES À SUIVRE

Hypoglycémie

L'hypoglycémie est l'un des effets indésirables les plus fréquents chez les utilisateurs d'insuline (voir la section UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT).

Acidose et coma diabétiques

Une concentration trop faible d'insuline dans l'organisme peut provoquer l'acidose diabétique (cet état est le contraire de l'hypoglycémie, qui est provoquée par un excès d'insuline dans le sang). L'omission d'une dose d'insuline, l'administration d'une dose plus faible que celle prescrite par le médecin, des excès alimentaires importants, une infection ou de la fièvre peuvent causer l'acidose diabétique. Dans ce cas, l'analyse d'urine révèle un taux élevé de sucre et d'acétone.

Les premiers symptômes d'acidose diabétique apparaissent habituellement de façon graduelle, au cours des heures ou des jours suivants, et se manifestent par la somnolence, la rougeur du visage, la soif et la perte d'appétit. Une respiration difficile et un pouls rapide constituent des symptômes plus graves.

Si elle n'est pas corrigée, elle peut provoquer la perte de connaissance, le coma ou la mort, d'où l'importance d'obtenir immédiatement une aide médicale.

Lipoatrophie

Dans de rares cas, l'injection sous-cutanée de préparations d'insuline peut entraîner une lipoatrophie (petites dépressions de la peau) ou une lipohypertrophie (augmentation de volume ou épaississement du tissu adipeux). Si vous remarquez l'une ou l'autre de ces manifestations, consultez votre médecin. La modification de votre technique d'injection pourrait atténuer ce problème.

Allergie à l'insuline

Le point d'injection peut parfois devenir rouge et enflé et causer des démangeaisons. Ces réactions allergiques locales disparaissent habituellement après quelques jours ou quelques semaines. Si vous avez de telles réactions, communiquez avec votre médecin. Il se peut qu'il recommande de changer le type ou la source d'insuline utilisée.

L'allergie généralisée, moins fréquente, mais pouvant entraîner des conséquences plus graves, peut se traduire par des éruptions cutanées sur tout le corps, un souffle court, une respiration sifflante, une chute de la pression artérielle, un pouls rapide ou une transpiration excessive. Les cas graves d'allergie généralisée peuvent menacer la vie. Si vous croyez avoir une telle réaction à l'insuline, avertissez sans tarder un médecin. Votre médecin pourrait recommander que vous vous prêtiez à un test cutané, c'est-à-dire l'injection de petites doses d'insulines différentes dans la peau afin de choisir l'insuline qui vous convient le mieux. Les patients qui ont présenté une grave réaction allergique généralisée à l'insuline doivent se soumettre à un test cutané avant de recevoir toute nouvelle préparation d'insuline.

Cette liste d'effets indésirables n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu lors de la prise d'HUMALOG MIX25, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER CE MÉDICAMENT

Avant la première utilisation, les cartouches ou les stylos pré-remplis d'HUMALOG MIX25 doivent être conservés au réfrigérateur, entre 2 et 8 °C. Vous ne devez pas les congeler ni les exposer à la chaleur excessive ou aux rayons du soleil. Les cartouches ou les stylos pré-remplis d'HUMALOG MIX25 doivent être conservés au réfrigérateur, mais non au congélateur. Le stylo et la cartouche d'HUMALOG MIX25 en cours d'utilisation ne doivent pas être réfrigérés, mais gardés à la température la plus fraîche possible (inférieure à 30 °C) et à l'abri des sources directes de chaleur et de lumière. N'utilisez pas les cartouches ou les stylos pré-remplis d'HUMALOG MIX25 si la préparation qu'ils contiennent a gelé. Les cartouches ou les stylos pré-remplis utilisés ou non réfrigérés doivent être jetés après 28 jours, même s'ils contiennent encore de l'insuline HUMALOG MIX25.

Inspection de la cartouche

N'UTILISEZ PAS une cartouche d'HUMALOG MIX25 ou un stylo KwikPen s'il contient des grumeaux ou si des particules blanches solides adhèrent au fond ou sur les parois de la fiole, donnant une apparence givrée à la suspension. Retournez à la pharmacie toute cartouche ou tout stylo KwikPen dont le contenu n'est pas limpide et incolore ou qui est fissuré ou brisé et demandez qu'on remplace le produit.

Consultez votre professionnel de la santé si vous remarquez quelque chose d'inhabituel dans l'apparence ou l'effet de votre insuline.

N'UTILISEZ PAS LES CARTOUCHES OU LES STYLOS PRÉ-REMPLIS D'HUMALOG MIX25 APRÈS LA DATE DE PÉREMPTION ÉTAMPÉE SUR L'ÉTIQUETTE.

Jeter les aiguilles utilisées dans un contenant résistant aux perforations ou selon les directives de votre professionnel de la santé.

Jeter les stylos utilisés selon les directives de votre professionnel de la santé, en ayant pris soin de retirer l'aiguille.

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation de produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir
  - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789
  - par la poste au Programme Canada Vigilance
    Santé Canada
    Indice postal 0701D
    Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes affranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance et les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet[MC] Canada, à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Si vous désirez obtenir plus de renseignements, adressez-vous d'abord à votre professionnel de la santé ou à votre pharmacien, ou à Eli Lilly Canada Inc. au :

1-888-545-5972, ou visitez le site Web à www.lilly.ca.

L'information contenue dans ce document était à jour au moment de la dernière révision mentionnée ci-dessous. Pour obtenir les renseignements les plus récents, veuillez consulter notre site Web ou communiquer avec nous directement.

Ce dépliant a été préparé par Eli Lilly Canada Inc., Toronto (Ontario) M1N 2E8.

HUMALOG, MIX25, MIX50 et KwikPen sont des marques déposées détenues par Eli Lilly and Company ou l'une de ses filiales ou sociétés affiliées.

Il se peut que vous ayez à relire ce document. Ne le jetez pas avant d'avoir pris tout votre médicament.

Dernière révision : 30 mars 2015

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

CARTOUCHES HUMALOG MIX50®
(50 % insuline lispro injectable, 50 % insuline lispro protamine en suspension)
Suspension pour injection, 100 unités/mL, norme Lilly

et HUMALOG MIX50® KWIKPEN®
(50 % insuline lispro injectable, 50 % insuline lispro protamine en suspension)
Suspension pour injection, 100 unités/mL, norme Lilly

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une monographie de produit publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada d'HUMALOG MIX50® et s'adresse tout particulièrement au consommateur. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements sur HUMALOG MIX50®. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Raisons d'utiliser ce médicament

L'insuline est une hormone sécrétée par le pancréas, une glande volumineuse située près de l'estomac. Cette hormone est nécessaire à l'assimilation des aliments par l'organisme, en particulier des sucres. En présence de diabète, le pancréas ne sécrète pas une quantité suffisante d'insuline pour répondre aux besoins de l'organisme.

Pour maîtriser votre diabète, votre médecin a prescrit des injections d'insuline qui maintiendront le taux de sucre dans votre sang à un niveau presque normal.

Effets de ce médicament

L'insuline lispro est un analogue de l'insuline humaine synthétisé par recombinaison de l'ADN. HUMALOG MIX50 est un mélange d'insulines synthétiques à action rapide (insuline lispro) et à action prolongée (insuline lispro protamine). HUMALOG MIX50 est utilisé pour maîtriser les taux élevés de sucre (glucose) dans le sang chez les personnes atteintes de diabète. HUMALOG MIX50 agit plus rapidement et a une plus courte durée d'action que l'insuline régulière.

En raison de son début d'action rapide, HUMALOG MIX50 doit être administré dans les 15 minutes précédant un repas. Pour tout type d'insuline, le profil d'action dans le temps peut varier jusqu'à un certain point d'une personne à l'autre ou à divers moments chez une même personne. Comme pour toutes les autres préparations d'insuline, la durée d'action d'HUMALOG MIX50 dépend de la dose, du point d'injection, de l'irrigation sanguine, de la température corporelle et de l'activité physique.

Il importe de bien maîtriser le diabète. Un diabète non maîtrisé (hyperglycémie) peut, à la longue, entraîner un certain nombre de troubles graves comme la cécité, l'insuffisance rénale, une mauvaise circulation, des crises cardiaques, des accidents vasculaires cérébraux ou des lésions nerveuses. Une prise en charge efficace du diabète peut prévenir ces troubles ou les atténuer. Celle-ci exigera de votre part une collaboration étroite et constante avec les membres de l'équipe médicale qui veille au traitement de votre diabète, soit votre médecin et vos éducateurs (infirmières, diététistes, travailleurs sociaux, pharmaciens et autres professionnels de la santé). Vous pourrez mener une vie active, saine et productive si vous adoptez un régime alimentaire quotidien équilibré, si vous faites de l'exercice régulièrement et si vous effectuez vos injections d'insuline comme vous l'a prescrit votre médecin.

On vous a demandé de procéder à une vérification régulière des taux de sucre dans votre sang ou votre urine. Si vos tests sanguins révèlent constamment des taux de sucre supérieurs ou inférieurs à la normale, ou si vos analyses d'urine démontrent régulièrement la présence de sucre, votre diabète n'est pas maîtrisé de façon adéquate et vous devez en parler à votre médecin.

Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament

- Lorsque votre taux de sucre (glycémie) est trop faible (hypoglycémie). Lorsque vous aurez traité votre faible taux de sucre, suivez les directives de votre fournisseur de soins de santé concernant l'usage d'HUMALOG MIX50.
- Si vous souffrez d'une quelconque allergie à l'un des ingrédients d'HUMALOG MIX50. La liste complète des ingrédients d'HUMALOG MIX50 est présentée ci-après.

Ingrédients médicinaux

HUMALOG MIX50 contient 100 unités/mL d'analogue de l'insuline humaine.

HUMALOG MIX50 contient un mélange d'insuline lispro injectable (50 %) et d'insuline lispro protamine en suspension (50 %).

Ingrédients non médicinaux

HUMALOG MIX50 contient du glycérol, du phosphate disodique, du *m*-crésol, du zinc (sous forme d'ions) et de l'eau pour injection. De l'acide chlorhydrique ou de l'hydroxyde de sodium peut être ajouté pour ajuster le pH. HUMALOG MIX50 contient également du phénol liquéfié, du sulfate de protamine et de l'oxyde de zinc.

Formes posologiques

HUMALOG MIX50 est une suspension stérile composée à 50 % d'insuline lispro injectable et à 50 % d'insuline lispro protamine en suspension. Il est offert :
- en cartouche de 3 mL
- en stylo pré-rempli KwikPen de 3 mL

Les autres produits HUMALOG comprennent :

- HUMALOG (insuline lispro injectable à 100 unités/mL)
- HUMALOG KwikPen (insuline lispro injectable) à 200 unités/mL
- HUMALOG MIX25 (25 % insuline lispro injectable, 75 % insuline lispro protamine en suspension)

Les stylos pré-remplis et les cartouches d'HUMALOG MIX50 sont offerts en boîtes de 5. Les cartouches d'HUMALOG MIX50 sont conçues pour être utilisées avec les dispositifs d'administration de Lilly. On ne doit pas mélanger d'autres insulines dans les cartouches ou les stylos pré-remplis d'HUMALOG MIX50 ni les réutiliser.

Pour savoir comment utiliser le stylo pré-rempli jetable contenant de l'insuline, voir le manuel d'utilisation qui se trouve dans l'emballage.

N'UTILISEZ PAS UN AUTRE TYPE D'INSULINE À MOINS QUE VOTRE MÉDECIN NE LE RECOMMANDE.

Ayez toujours une réserve d'HUMALOG MIX50 à portée de la main, soit un stylo et une cartouche de rechange ou un stylo pré-rempli. Le port du bracelet et de la carte pour diabétique vous assureront un traitement adéquat en cas de complications lors de vos déplacements.

Lorsque vous recevez votre insuline à la pharmacie, vérifiez les points suivants :

1. Le nom HUMALOG MIX50 apparaît sur la boîte et l'étiquette de la cartouche ou du stylo pré-rempli.
2. La boîte et l'étiquette de la cartouche ou du stylo pré-rempli indiquent bien le type d'insuline convenant à vos besoins.
3. La teneur en insuline est de 100 unités (U-100).
4. La date de péremption sur l'emballage représente une échéance raisonnable.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- L'hypoglycémie (quantité insuffisante de glucose dans le sang) est l'effet indésirable que les utilisateurs d'insuline éprouvent le plus souvent. Il est recommandé de surveiller la glycémie chez tous les patients atteints de diabète. Les réactions hypoglycémiques ou hyperglycémiques non corrigées peuvent entraîner la perte de connaissance, le coma ou même la mort. Vous trouverez ci-dessous des renseignements sur la façon d'en reconnaître les symptômes.
- Cet analogue d'insuline humaine de Lilly se distingue des autres insulines par sa structure unique, son très rapide début d'action et la courte durée de son effet. HUMALOG MIX50 devrait être administré dans les 15 minutes précédant un repas.
- HUMALOG MIX50 est une suspension blanche qui doit être administrée par injection sous-cutanée seulement. HUMALOG MIX50 ne doit pas être administré par voie intraveineuse.
- Tout changement d'insuline doit se faire avec prudence et sous surveillance médicale uniquement. Des changements dans la pureté, la teneur, la marque (fabricant), le type (régulière, NPH, etc.), la source (bovine, porcine, bovine-porcine, humaine) ou le procédé de fabrication (ADN recombiné par rapport à insuline de source animale) peuvent nécessiter une modification de la posologie.
- Il n'est pas recommandé de mélanger HUMALOG MIX50 avec des insulines de source animale ni avec des préparations d'insuline d'autres fabricants.
- Les patients recevant HUMALOG MIX50 pourront nécessiter une posologie différente de celle des autres types d'insulines. Si un tel ajustement est nécessaire, il peut être effectué lors de l'administration de la première dose ou au cours des semaines suivantes.

AVANT d'utiliser HUMALOG MIX50, veuillez consulter votre médecin ou votre pharmacien dans les cas suivants :

- Vous avez une maladie des reins ou du foie; dans ce cas, votre médecin pourrait modifier votre dose d'insuline.
- Vous consommez de l'alcool (y compris du vin et de la bière) : surveillez les signes d'hypoglycémie et ne buvez jamais d'alcool à jeun.
- Vous vous engagez dans une activité physique plus intense qu'à l'habitude ou vous souhaitez changer votre régime alimentaire habituel. Vous pourriez avoir besoin de prendre moins d'insuline pendant l'activité physique et quelque temps après. De plus, il est possible que l'exercice accélère l'effet d'une dose d'insuline, particulièrement si l'exercice touche l'endroit où l'insuline est injectée.
- Vous êtes malade. La maladie, surtout si elle est accompagnée de nausées et de vomissements, peut modifier vos besoins en insuline. Même si vous ne mangez pas, votre organisme a besoin d'insuline. Vous et votre médecin devez établir une ligne de conduite à suivre en cas de maladie. Si vous êtes malade, vérifiez souvent le taux de sucre dans votre sang ou votre urine.

- Vous voyagez au-delà de 2 fuseaux horaires. Vous devez consulter votre médecin au sujet des ajustements à apporter à l'horaire de vos injections.
- Vous êtes enceinte. HUMALOG MIX50 peut être utilisé durant la grossesse s'il est cliniquement indiqué. D'après des données recueillies auprès d'un grand nombre de patientes enceintes exposées au médicament, HUMALOG MIX50 n'aurait aucun effet indésirable sur la grossesse ni sur la santé du fœtus ou du nouveau-né. Il est particulièrement important pour vous et l'enfant à naître de bien maîtriser votre diabète. La grossesse peut compliquer la prise en charge du diabète. Si vous prévoyez avoir un enfant ou si vous êtes enceinte ou encore si vous allaitez, consultez votre médecin.
- Vous prenez d'autres médicaments. Bon nombre de médicaments modifient la façon dont le glucose agit dans l'organisme, ce qui pourrait influer sur votre dose d'insuline. Vous trouverez ci-dessous une liste des médicaments les plus courants qui pourraient avoir une influence sur votre traitement par l'insuline. Consultez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez de nouveaux médicaments ou changez de médicaments, même ceux qui ne sont pas sous ordonnance.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Il est possible que vos besoins en insuline augmentent si vous prenez d'autres médicaments exerçant une action hyperglycémique comme les contraceptifs (p. ex., la pilule, les injections et les timbres), les corticostéroïdes ou l'hormonothérapie thyroïdienne substitutive. Les besoins en insuline peuvent diminuer en présence d'agents comme les antidiabétiques oraux, les salicylés (aspirine), les sulfamides (antibiotiques), certains antidépresseurs (inhibiteurs de la monoamine oxydase), les bêtabloquants, l'alcool, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II. Vous devez toujours aviser votre médecin de tous les médicaments que vous prenez.

L'administration de thiazolidinédiones (telles que la rosiglitazone et la pioglitazone), seules ou avec d'autres agents antidiabétiques (y compris l'insuline), a été associée à de l'insuffisance cardiaque et à une enflure des membres inférieurs. Communiquez immédiatement avec votre médecin si des symptômes d'essoufflement, de fatigue, d'intolérance à l'effort ou d'enflure des membres inférieurs se manifestent pendant la prise de ces agents.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

HUMALOG MIX50

Les cartouches de 3 mL ne doivent être utilisées qu'avec les stylos de 3 mL.

Préparation de la cartouche d'HUMALOG MIX50 pour insertion dans le stylo

1. Lavez-vous les mains.
2. Afin de remettre l'insuline en suspension immédiatement avant l'usage, roulez la cartouche contenant HUMALOG MIX50 entre les paumes de vos mains 10 fois, puis inversez celle-ci de 180° 10 fois jusqu'à ce qu'elle ait une apparence trouble ou laiteuse uniforme. Dans le cas contraire, répétez les étapes précédentes jusqu'à ce que le contenu soit mélangé. Les cartouches renferment une petite perle en verre facilitant le mélange. N'agitez pas vigoureusement la cartouche, car vous risquez de provoquer la formation d'une écume qui pourrait fausser la mesure de la dose.
3. Examinez la cartouche d'HUMALOG MIX50 avant de l'insérer dans le stylo. N'utilisez pas la cartouche d'HUMALOG MIX50 si elle contient des grumeaux ou si des particules blanches solides adhèrent au fond ou sur les parois de la cartouche, donnant une apparence givrée à la suspension, ou si la cartouche est fissurée ou brisée.
4. Suivez attentivement les instructions du fabricant pour mettre la cartouche dans le stylo.

Injection de la dose

1. Lavez-vous les mains.
2. Désinfectez la membrane en caoutchouc de la capsule métallique ou du stylo pré-rempli avec un tampon imbibé d'alcool.
3. Examinez la préparation d'HUMALOG MIX50 dans la cartouche. Elle devrait avoir une apparence trouble ou laiteuse uniforme.
4. Suivez les instructions du fabricant du stylo pour la mise en place de l'aiguille.
5. Tenez le stylo en position verticale, l'aiguille dirigée vers le haut. Si vous remarquez la présence de grosses bulles d'air, tapotez le côté du stylo jusqu'à ce que les bulles remontent à la surface. Expulsez l'air et les bulles de l'aiguille en tournant le sélecteur de dose afin d'obtenir 2 unités, puis appuyez sur le bouton-poussoir. Répétez cette étape au besoin jusqu'à ce qu'une goutte d'HUMALOG MIX50 apparaisse au bout de l'aiguille.
6. Pour éviter d'endommager les tissus, faites la rotation des points d'injection pour ne pas utiliser le même point d'injection plus de 1 fois par mois environ.
7. Préparez le point d'injection selon les directives de votre professionnel de la santé.
8. Insérez l'aiguille en suivant les directives de votre médecin.
9. Suivez les instructions du fabricant du stylo pour l'injection d'HUMALOG MIX50.
10. Retirez l'aiguille et maintenez une légère pression au point d'injection pendant quelques secondes. Ne frottez pas le point d'injection.
11. Immédiatement après l'injection, enlevez l'aiguille du stylo afin de préserver la stérilité et d'éviter la fuite d'insuline, l'entrée d'air ou l'obstruction de l'aiguille. Jetez l'aiguille dans un contenant refermable pour objets pointus et tranchants résistant aux perforations (contenant pour objets contaminés) ou selon les directives de votre professionnel de la santé. Ne la réutilisez pas. IL NE FAUT PAS UTILISER L'AIGUILLE, LA CARTOUCHE NI LE STYLO

D'UNE AUTRE PERSONNE. Afin de prévenir la transmission possible de maladies, les patients ne doivent jamais partager un même stylo ou une même cartouche HUMALOG MIX50, même si l'aiguille sur le dispositif d'injection a été changée.

12. Servez-vous de l'indicateur sur le côté de la cartouche de 3 mL pour évaluer la quantité d'HUMALOG MIX50 qui reste. Sur les cartouches de 3 mL, la distance entre chaque trait correspond environ à 20 unités. Par conséquent, lorsque l'extrémité antérieure du bouton-poussoir est vis-à-vis du dernier trait, il reste environ 20 unités d'HUMALOG MIX50 dans la cartouche. Vous pouvez continuer à utiliser la cartouche jusqu'à ce que le bouton-poussoir s'arrête. Suivez les instructions du fabricant du stylo afin de vous assurer que vous avez reçu la dose complète.

Dose habituelle

Votre médecin vous a indiqué le type et la quantité d'insuline à utiliser ainsi que le moment et la fréquence des injections. Chaque cas de diabète étant différent, votre médecin a établi ce schéma posologique spécialement pour vous.

La dose d'HUMALOG MIX50 que vous prenez habituellement peut varier selon les changements apportés à votre alimentation, vos activités ou votre horaire de travail. Suivez rigoureusement les instructions de votre médecin afin de compenser ces changements. Les autres facteurs qui peuvent modifier la dose d'HUMALOG MIX50 que vous prenez sont les suivants : maladie, grossesse, médicaments, activité physique et voyage.

Surdosage

L'hypoglycémie (quantité insuffisante de glucose dans le sang) est l'un des effets indésirables les plus fréquents chez les utilisateurs d'insuline. Elle peut être causée par :

1. des repas omis ou retardés;
2. une dose excessive d'insuline;
3. un surplus de travail ou trop d'exercice;
4. une infection ou une maladie (surtout si elle est accompagnée de diarrhée ou de vomissements);
5. une modification des besoins de l'organisme en insuline;
6. une maladie des glandes surrénales, de l'hypophyse ou de la thyroïde ou une maladie du foie ou des reins en évolution;
7. des interactions avec d'autres médicaments qui abaissent le taux de sucre dans le sang, comme les hypoglycémiants oraux, les salicylés, les sulfamides (antibiotiques) et certains antidépresseurs;
8. la consommation d'alcool.

Implications alimentaires

Si vous ne pouvez prendre un repas à l'heure habituelle, vous éviterez l'hypoglycémie en ingérant la quantité de glucides prescrite pour le repas sous forme de jus d'orange, de sirop, de bonbons, de pain ou de lait, sans modifier votre dose d'insuline. Si des nausées ou des vomissements vous obligent à omettre un repas, vous devez vérifier votre glycémie et en avertir votre médecin.

L'hypoglycémie légère ou modérée peut être traitée par la prise d'aliments ou de boissons contenant du sucre. Les patients doivent toujours avoir à portée de la main des aliments pouvant leur procurer rapidement une source de sucre, comme des menthes ou des comprimés de glucose. Les cas plus graves d'hypoglycémie peuvent nécessiter l'aide d'une autre personne. Les patients qui sont incapables de prendre du sucre par voie orale ou qui sont sans connaissance doivent recevoir une solution de glucose par voie intraveineuse sous surveillance médicale ou une injection de glucagon (intramusculaire ou sous-cutanée). Dès que le patient a repris connaissance, il doit prendre des glucides par voie orale.

En cas de surdosage, communiquez sans tarder avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez aucun symptôme.

EFFETS INDÉSIRABLES ET PROCÉDURES À SUIVRE

Hypoglycémie

L'hypoglycémie est l'un des effets indésirables les plus fréquents chez les utilisateurs d'insuline (voir la section UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT).

Acidose et coma diabétiques

Une concentration trop faible d'insuline dans l'organisme peut provoquer l'acidose diabétique (cet état est le contraire de l'hypoglycémie, qui est provoquée par un excès d'insuline dans le sang). L'omission d'une dose d'insuline, l'administration d'une dose plus faible que celle prescrite par le médecin, des excès alimentaires importants, une infection ou de la fièvre peuvent causer l'acidose diabétique. Dans ce cas, l'analyse d'urine révèle un taux élevé de sucre et d'acétone.

Les premiers symptômes d'acidose diabétique apparaissent habituellement de façon graduelle, au cours des heures ou des jours suivants, et se manifestent par la somnolence, la rougeur du visage, la soif et la perte d'appétit. Une respiration difficile et un pouls rapide constituent des symptômes plus graves.

Si elle n'est pas corrigée, elle peut provoquer la perte de connaissance, le coma ou la mort, d'où l'importance d'obtenir immédiatement une aide médicale.

Lipoatrophie

Dans de rares cas, l'injection sous-cutanée de préparations d'insuline peut entraîner une lipoatrophie (petites dépressions de la peau) ou une lipohypertrophie (augmentation de volume ou épaississement du tissu adipeux). Si vous remarquez l'une ou l'autre de ces manifestations, consultez votre médecin. La modification de votre technique d'injection pourrait atténuer ce problème.

Allergie à l'insuline

Le point d'injection peut parfois devenir rouge et enflé et causer des démangeaisons. Ces réactions allergiques locales disparaissent habituellement après quelques jours ou quelques semaines. Si vous avez de telles réactions, communiquez avec votre médecin. Il se peut qu'il recommande de changer le type ou la source d'insuline utilisée.

L'allergie généralisée, moins fréquente, mais pouvant entraîner des conséquences plus graves, peut se traduire par des éruptions cutanées sur tout le corps, un souffle court, une respiration sifflante, une chute de la pression artérielle, un pouls rapide ou une transpiration excessive. Les cas graves d'allergie généralisée peuvent menacer la vie. Si vous croyez avoir une telle réaction à l'insuline, avertissez sans tarder un médecin. Votre médecin pourrait recommander que vous vous prêtiez à un test cutané, c'est-à-dire l'injection de petites doses d'insulines différentes dans la peau afin de choisir l'insuline qui vous convient le mieux. Les patients qui ont présenté une grave réaction allergique généralisée à l'insuline doivent se soumettre à un test cutané avant de recevoir toute nouvelle préparation d'insuline.

Cette liste d'effets indésirables n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu lors de la prise d'HUMALOG MIX50, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER CE MÉDICAMENT

Avant la première utilisation, les cartouches ou les stylos pré-remplis d'HUMALOG MIX50 doivent être conservés au réfrigérateur, entre 2 et 8 °C. Vous ne devez pas les congeler ni les exposer à la chaleur excessive ou aux rayons du soleil. Le stylo et la cartouche d'HUMALOG MIX50 en cours d'utilisation ne doivent pas être réfrigérés, mais gardés à la température la plus fraîche possible (inférieure à 30 °C) et à l'abri des sources directes de chaleur et de lumière. N'utilisez pas les cartouches ou les stylos pré-remplis d'HUMALOG MIX50 si la préparation qu'ils contiennent a gelé. Les cartouches ou les stylos pré-remplis utilisés ou non réfrigérés doivent être jetés après 28 jours, même s'ils contiennent encore de l'insuline HUMALOG MIX50.

Inspection de la cartouche

N'UTILISEZ PAS une cartouche d'HUMALOG MIX50 ou un stylo KwikPen s'il contient des grumeaux ou si des particules blanches solides adhèrent au fond ou sur les parois de la fiole, donnant une apparence givrée à la suspension. Retournez à la pharmacie toute cartouche ou tout stylo KwikPen dont le contenu n'est pas limpide et incolore ou qui est fissuré ou brisé et demandez qu'on remplace le produit.

Consultez votre professionnel de la santé si vous remarquez quelque chose d'inhabituel dans l'apparence ou l'effet de votre insuline.

N'UTILISEZ PAS LES CARTOUCHES OU LES STYLOS PRÉ-REMPLIS D'HUMALOG MIX50 APRÈS LA DATE DE PÉREMPTION ÉTAMPÉE SUR L'ÉTIQUETTE.

Jeter les aiguilles utilisées dans un contenant résistant aux perforations ou selon les directives de votre professionnel de la santé.

Jeter les stylos utilisés selon les directives de votre professionnel de la santé, en ayant pris soin de retirer l'aiguille.

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation de produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir
  - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789
  - par la poste au Programme Canada Vigilance
    Santé Canada
    Indice postal 0701D
    Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes affranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance et les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^MC Canada, à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Si vous désirez obtenir plus de renseignements, adressez-vous d'abord à votre professionnel de la santé ou à votre pharmacien, ou à Eli Lilly Canada Inc. au :

1-888-545-5972, ou visitez le site Web à www.lilly.ca.

L'information contenue dans ce document était à jour au moment de la dernière révision mentionnée ci-dessous. Pour obtenir les renseignements les plus récents, veuillez consulter notre site Web ou communiquer avec nous directement.

Ce dépliant a été préparé par Eli Lilly Canada Inc., Toronto (Ontario) M1N 2E8.

HUMALOG, MIX25, MIX50 et KwikPen sont des marques déposées détenues par Eli Lilly and Company ou l'une de ses filiales ou sociétés affiliées.

Il se peut que vous ayez à relire ce document. Ne le jetez pas avant d'avoir pris tout votre médicament.

Dernière révision : 30 mars 2015

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

HUMALOG® KWIKPEN® à 200 unités/mL
(insuline lispro injectable)
Solution pour injection, 200 unités/mL, norme Lilly

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une monographie de produit publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada d'HUMALOG® et s'adresse tout particulièrement au consommateur. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements sur HUMALOG®. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Raisons d'utiliser ce médicament

L'insuline est une hormone sécrétée par le pancréas, une glande volumineuse située près de l'estomac. Cette hormone est nécessaire à l'assimilation des aliments par l'organisme, en particulier des sucres. En présence de diabète, le pancréas ne sécrète pas une quantité suffisante d'insuline pour répondre aux besoins de l'organisme.

Pour maîtriser votre diabète, votre médecin a prescrit des injections d'insuline qui maintiendront le taux de sucre dans votre sang à un niveau presque normal.

Effets de ce médicament

HUMALOG (insuline lispro) est un analogue de l'insuline humaine synthétisé par recombinaison de l'ADN. HUMALOG est constitué de cristaux d'insuline-zinc lispro dissous dans un liquide limpide. HUMALOG est utilisé pour maîtriser les taux élevés de sucre (glucose) dans le sang chez les personnes atteintes de diabète. HUMALOG agit plus rapidement et a une plus courte durée d'action que l'insuline régulière.

En raison de son début d'action rapide, HUMALOG doit être administré dans les 15 minutes précédant un repas. Si nécessaire, HUMALOG peut être administré peu après le repas (dans les 20 minutes suivant le début du repas). Pour tout type d'insuline, le profil d'action dans le temps peut varier jusqu'à un certain point d'une personne à l'autre ou à divers moments chez une même personne. Comme pour toutes les autres préparations d'insuline, la durée d'action d'HUMALOG dépend de la dose, du point d'injection, de l'irrigation sanguine, de la température corporelle et de l'activité physique.

Il importe de bien maîtriser le diabète. Un diabète non maîtrisé (hyperglycémie) peut, à la longue, entraîner un certain nombre de troubles graves comme la cécité, l'insuffisance rénale, une mauvaise circulation, des crises cardiaques, des accidents vasculaires cérébraux ou des lésions nerveuses. Une prise en charge efficace du diabète peut prévenir ces troubles ou les atténuer. Celle-ci exigera de votre part une collaboration étroite et constante avec les membres de l'équipe médicale qui veille au traitement de votre diabète, soit votre médecin et vos éducateurs (infirmières, diététistes, travailleurs sociaux, pharmaciens et autres professionnels de la santé). Vous pourrez mener une vie active, saine et productive si vous adoptez un régime alimentaire quotidien équilibré, si vous faites de l'exercice régulièrement et si vous effectuez vos injections d'insuline comme vous l'a prescrit votre médecin.

On vous a demandé de procéder à une vérification régulière des taux de sucre dans votre sang ou votre urine. Si vos tests sanguins révèlent constamment des taux de sucre supérieurs ou inférieurs à la normale, ou si vos analyses d'urine démontrent régulièrement la présence de sucre, votre diabète n'est pas maîtrisé de façon adéquate et vous devez en parler à votre médecin.

Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament

- Lorsque votre taux de sucre (glycémie) est trop faible (hypoglycémie). Lorsque vous aurez traité votre faible taux de sucre, suivez les directives de votre fournisseur de soins de santé concernant l'usage d'HUMALOG.
- Si vous souffrez d'une quelconque allergie à l'un des ingrédients d'HUMALOG. La liste complète des ingrédients d'HUMALOG est présentée ci-après.
- Avec une seringue et une aiguille ou à l'aide d'un dispositif d'injection continue d'insuline par voie sous-cutanée (pompe à insuline).

Ingrédients médicinaux

HUMALOG KwikPen à 200 unités/mL contient 200 unités/mL d'analogue de l'insuline humaine.

HUMALOG contient de l'insuline lispro injectable.

Ingrédients non médicinaux

HUMALOG à 200 unités/mL contient du glycérol, de la trométhamine, du *m*-crésol, de l'oxyde de zinc et de l'eau pour injection. De l'acide chlorhydrique ou de l'hydroxyde de sodium peut être ajouté pour ajuster le pH.

Formes posologiques

HUMALOG à 200 unités/mL est une solution stérile d'insuline lispro injectable. Il est offert :
- en stylo pré-rempli KwikPen de 3 mL

Les autres produits HUMALOG comprennent :
- HUMALOG (insuline lispro injectable à 100 unités/mL)
- HUMALOG MIX25 (25 % insuline lispro injectable, 75 % insuline lispro protamine en suspension)
- HUMALOG MIX50 (50 % insuline lispro injectable, 50 % insuline lispro protamine en suspension)

Les stylos pré-remplis d'HUMALOG à 200 unités/mL sont offerts en boîtes de 2 ou de 5. Le stylo pré-rempli contenant HUMALOG ne doit pas être réutilisé.

Il faut injecter le produit HUMALOG contenu dans le stylo HUMALOG KwikPen à 200 unités/mL SEULEMENT avec le stylo KwikPen. L'insuline contenue dans le stylo HUMALOG KwikPen à 200 unités/mL ne doit pas être transférée dans une seringue ou une pompe à perfusion sous-cutanée d'insuline, car celles-ci ne permettent pas de mesurer correctement la dose. L'administration d'une mauvaise dose peut entraîner une surdose grave et causer une hypoglycémie, ce qui peut mettre la vie des patients en danger.

Le produit HUMALOG contenu dans le stylo HUMALOG KwikPen à 200 unités/mL ne doit pas être mélangé avec quelque autre forme d'insuline que ce soit.

Pour savoir comment utiliser le stylo-injecteur d'insuline pré-rempli et jetable KwikPen, voir le manuel d'utilisation qui se trouve dans l'emballage.

N'UTILISEZ PAS UN AUTRE TYPE D'INSULINE À MOINS QUE VOTRE MÉDECIN NE LE RECOMMANDE.

Ayez toujours une réserve d'HUMALOG à portée de la main, p. ex. un stylo pré-rempli. Le port du bracelet et de la carte pour diabétique vous assureront un traitement adéquat en cas de complications lors de vos déplacements.

Lorsque vous recevez votre insuline à la pharmacie, vérifiez les points suivants :

1. Le nom HUMALOG apparaît sur la boîte et l'étiquette du stylo pré-rempli.
2. La boîte et l'étiquette du stylo pré-rempli indiquent bien le type d'insuline convenant à vos besoins.
3. La teneur en insuline est de 200 unités (U-200).
4. La date de péremption sur l'emballage représente une échéance raisonnable.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- L'hypoglycémie (quantité insuffisante de glucose dans le sang) est l'effet indésirable que les utilisateurs d'insuline éprouvent le plus souvent. Il est recommandé de surveiller la glycémie chez tous les patients atteints de diabète. Les réactions hypoglycémiques ou hyperglycémiques non corrigées peuvent entraîner la perte de connaissance, le coma ou même la mort. Vous trouverez ci-dessous des renseignements sur la façon d'en reconnaître les symptômes.
- Cet analogue d'insuline humaine de Lilly se distingue des autres insulines par sa structure unique, son très rapide début d'action et la courte durée de son effet. HUMALOG devrait être administré dans les 15 minutes précédant un repas ou peu après le repas lorsque cela est nécessaire (dans les 20 minutes suivant le début du repas). Étant donné la courte durée d'action d'HUMALOG, vous devriez aussi utiliser une insuline à action prolongée, tel HUMULIN N, si vous êtes atteint de diabète de type 1, pour obtenir la meilleure maîtrise possible de votre glycémie.
- La solution HUMALOG ne doit être utilisée que si elle est limpide et incolore et qu'aucun dépôt de particules solides ne s'est formé sur la paroi de la cartouche.
- Tout changement d'insuline doit se faire avec prudence et sous surveillance médicale uniquement. Des changements dans la pureté, la teneur, la marque (fabricant), le type (régulière, NPH, etc.), la source (bovine, porcine, bovine-porcine, humaine) ou le procédé de fabrication (ADN recombiné par rapport à insuline de source animale) peuvent nécessiter une modification de la posologie.
- Les patients recevant HUMALOG pourront nécessiter une posologie différente de celle des autres types d'insulines. Si un tel ajustement est nécessaire, il peut être effectué lors de l'administration de la première dose ou au cours des semaines suivantes.
- HUMALOG KwikPen à 200 unités/mL (insuline lispro injectable) est réservé au traitement des patients atteints de diabète qui ont besoin de doses quotidiennes de plus de 20 unités d'insuline à action rapide.
- HUMALOG à 200 unités/mL ne peut pas être transféré du stylo HUMALOG KwikPen à 200 unités/mL à une seringue ou une pompe, car celles-ci n ne permettent pas de mesurer correctement la dose. L'administration d'une mauvaise dose peut entraîner une surdose grave et causer une hypoglycémie, ce qui peut mettre la vie des patients en danger.
- HUMALOG à 200 unités/mL ne doit pas être mélangé avec quelque autre forme d'insuline que ce soit.
- Le stylo HUMALOG KwikPen à 200 unités/mL est conçu pour vous permettre d'administrer plus de doses que les autres stylos que vous avez peut-être utilisés par le passé. Entrez votre dose habituelle selon les directives de votre professionnel de la santé.

AVANT d'utiliser HUMALOG, veuillez consulter votre médecin ou votre pharmacien dans les cas suivants :

- Vous avez une maladie des reins ou du foie; dans ce cas, votre médecin pourrait modifier votre dose d'insuline.

- Vous consommez de l'alcool (y compris du vin et de la bière) : surveillez les signes d'hypoglycémie et ne buvez jamais d'alcool à jeun.
- Vous vous engagez dans une activité physique plus intense qu'à l'habitude ou vous souhaitez changer votre régime alimentaire habituel. Vous pourriez avoir besoin de prendre moins d'insuline pendant l'activité physique et quelque temps après. De plus, il est possible que l'exercice accélère l'effet d'une dose d'insuline, particulièrement si l'exercice touche l'endroit où l'insuline est injectée.
- Vous êtes malade. La maladie, surtout si elle est accompagnée de nausées et de vomissements, peut modifier vos besoins en insuline. Même si vous ne mangez pas, votre organisme a besoin d'insuline. Vous et votre médecin devez établir une ligne de conduite à suivre en cas de maladie. Si vous êtes malade, vérifiez souvent le taux de sucre dans votre sang ou votre urine.
- Vous voyagez au-delà de 2 fuseaux horaires. Vous devez consulter votre médecin au sujet des ajustements à apporter à l'horaire de vos injections.
- Vous êtes enceinte. HUMALOG peut être utilisé durant la grossesse s'il est cliniquement indiqué. D'après des données recueillies auprès d'un grand nombre de patientes enceintes exposées au médicament, HUMALOG n'aurait aucun effet indésirable sur la grossesse ni sur la santé du fœtus ou du nouveau-né. Il est particulièrement important pour vous et l'enfant à naître de bien maîtriser votre diabète. La grossesse peut compliquer la prise en charge du diabète. Si vous prévoyez avoir un enfant ou si vous êtes enceinte ou encore si vous allaitez, consultez votre médecin.
- Vous prenez d'autres médicaments. Bon nombre de médicaments modifient la façon dont le glucose agit dans l'organisme, ce qui pourrait influer sur votre dose d'insuline. Vous trouverez ci-dessous une liste des médicaments les plus courants qui pourraient avoir une influence sur votre traitement par l'insuline. Consultez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez de nouveaux médicaments ou changez de médicaments, même ceux qui ne sont pas sous ordonnance.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Il est possible que vos besoins en insuline augmentent si vous prenez d'autres médicaments exerçant une action hyperglycémique comme les contraceptifs (p. ex., la pilule, les injections et les timbres), les corticostéroïdes ou l'hormonothérapie thyroïdienne substitutive. Les besoins en insuline peuvent diminuer en présence d'agents comme les antidiabétiques oraux, les salicylés (aspirine), les sulfamides (antibiotiques), certains antidépresseurs (inhibiteurs de la monoamine oxydase), les bêtabloquants, l'alcool, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II. Vous devez toujours aviser votre médecin de tous les médicaments que vous prenez.

L'administration de thiazolidinédiones (telles que la rosiglitazone et la pioglitazone), seules ou avec d'autres agents antidiabétiques (y compris l'insuline), a été associée à de l'insuffisance cardiaque et à une enflure des membres inférieurs. Communiquez immédiatement avec votre médecin si des symptômes d'essoufflement, de fatigue, d'intolérance à l'effort ou d'enflure des membres inférieurs se manifestent pendant la prise de ces agents.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

HUMALOG est une solution stérile. HUMALOG doit être administré par injection sous-cutanée. La concentration d'HUMALOG à 200 unités/mL dans les stylos pré-remplis est de 200 unités/mL (U-200).

Lorsqu'il est employé comme insuline prandiale (lors des repas), HUMALOG devrait être administré dans les 15 minutes précédant un repas ou peu après le repas lorsque cela est nécessaire (dans les 20 minutes suivant le début du repas).

HUMALOG est un liquide limpide et incolore ayant l'apparence et la consistance de l'eau. N'utilisez pas la cartouche ou le stylo pré-rempli si le contenu semble trouble, visqueux ou légèrement coloré, ou s'il renferme des particules solides. Vérifiez toujours l'aspect de votre stylo pré-rempli d'HUMALOG avant de l'utiliser. Si vous observez quelque chose d'inhabituel dans l'apparence du produit ou constatez un changement marqué de vos besoins en insuline, consultez votre médecin.

Technique d'injection

Injection de la dose

1. Lavez-vous les mains.
2. Désinfectez la membrane en caoutchouc de la capsule métallique du stylo pré-rempli avec un tampon imbibé d'alcool.
3. Examinez la préparation d'HUMALOG dans la cartouche. Elle doit être limpide et incolore. Ne l'utilisez pas si elle est trouble, visqueuse ou légèrement colorée ou encore si elle contient des particules solides.
4. Suivez les instructions du fabricant du stylo pour la mise en place de l'aiguille.
5. Tenez le stylo en position verticale, l'aiguille dirigée vers le haut. Si vous remarquez la présence de grosses bulles d'air, tapotez le côté du stylo jusqu'à ce que les bulles remontent à la surface. Expulsez l'air et les bulles de l'aiguille en tournant le sélecteur de dose afin d'obtenir 2 unités, puis appuyez sur le bouton-poussoir. Répétez cette étape au besoin jusqu'à ce qu'une goutte d'HUMALOG apparaisse au bout de l'aiguille.
6. Pour éviter d'endommager les tissus, faites la rotation des points d'injection pour ne pas utiliser le même point d'injection plus de 1 fois par mois environ.
7. Préparez le point d'injection selon les directives de votre professionnel de la santé.
8. Insérez l'aiguille en suivant les directives de votre médecin.
9. Suivez les instructions du fabricant du stylo pour l'injection d'HUMALOG.

10. Retirez l'aiguille et maintenez une légère pression au point d'injection pendant quelques secondes. Ne frottez pas le point d'injection.
11. Immédiatement après l'injection, enlevez l'aiguille du stylo afin de préserver la stérilité et d'éviter la fuite d'insuline, l'entrée d'air ou l'obstruction de l'aiguille. Jetez l'aiguille dans un contenant refermable pour objets pointus et tranchants résistant aux perforations (contenant pour objets contaminés) ou selon les directives de votre professionnel de la santé. Ne la réutilisez pas. IL NE FAUT PAS UTILISER L'AIGUILLE NI LE STYLO D'UNE AUTRE PERSONNE. Afin de prévenir la transmission possible de maladies, les patients ne doivent jamais partager un même stylo HUMALOG à 200 unités/mL, même si l'aiguille sur le dispositif d'injection a été changée.

Vous ne pourrez pas sélectionner une dose supérieure au nombre d'unités restantes dans le stylo pré-rempli. La cartouche contient une petite quantité d'insuline supplémentaire qui ne peut pas être administrée. Ne transférez pas cette insuline dans une seringue, car une surdose grave pourrait s'ensuivre.

Dose habituelle

Votre médecin vous a indiqué le type et la quantité d'insuline à utiliser ainsi que le moment et la fréquence des injections. Chaque cas de diabète étant différent, votre médecin a établi ce schéma posologique spécialement pour vous.

La dose d'HUMALOG que vous prenez habituellement peut varier selon les changements apportés à votre alimentation, vos activités ou votre horaire de travail. Suivez rigoureusement les instructions de votre médecin afin de compenser ces changements. Les autres facteurs qui peuvent modifier la dose d'HUMALOG que vous prenez sont les suivants : maladie, grossesse, médicaments, activité physique et voyage.

Surdosage

L'hypoglycémie (quantité insuffisante de glucose dans le sang) est l'un des effets indésirables les plus fréquents chez les utilisateurs d'insuline. Elle peut être causée par :

1. des repas omis ou retardés;
2. une dose excessive d'insuline;
3. un surplus de travail ou trop d'exercice;
4. une infection ou une maladie (surtout si elle est accompagnée de diarrhée ou de vomissements);
5. une modification des besoins de l'organisme en insuline;
6. une maladie des glandes surrénales, de l'hypophyse ou de la thyroïde ou une maladie du foie ou des reins en évolution;
7. des interactions avec d'autres médicaments qui abaissent le taux de sucre dans le sang, comme les hypoglycémiants oraux, les salicylés, les sulfamides (antibiotiques) et certains antidépresseurs;
8. la consommation d'alcool.

Implications alimentaires

Si vous ne pouvez prendre un repas à l'heure habituelle, vous éviterez l'hypoglycémie en ingérant la quantité de glucides prescrite pour le repas sous forme de jus d'orange, de sirop, de bonbons, de pain ou de lait, sans modifier votre dose d'insuline. Si des nausées ou des vomissements vous obligent à omettre un repas, vous devez vérifier votre glycémie et en avertir votre médecin.

L'hypoglycémie légère ou modérée peut être traitée par la prise d'aliments ou de boissons contenant du sucre. Les patients doivent toujours avoir à portée de la main des aliments pouvant leur procurer rapidement une source de sucre, comme des menthes ou des comprimés de glucose. Les cas plus graves d'hypoglycémie peuvent nécessiter l'aide d'une autre personne. Les patients qui sont incapables de prendre du sucre par voie orale ou qui sont sans connaissance doivent recevoir une solution de glucose par voie intraveineuse sous surveillance médicale ou une injection de glucagon (intramusculaire ou sous-cutanée). Dès que le patient a repris connaissance, il doit prendre des glucides par voie orale.

En cas de surdosage, communiquez sans tarder avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez aucun symptôme.

EFFETS INDÉSIRABLES ET PROCÉDURES À SUIVRE

Hypoglycémie

L'hypoglycémie est l'un des effets indésirables les plus fréquents chez les utilisateurs d'insuline (voir la section UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT).

Acidose et coma diabétiques

Une concentration trop faible d'insuline dans l'organisme peut provoquer l'acidose diabétique (cet état est le contraire de l'hypoglycémie, qui est provoquée par un excès d'insuline dans le sang). L'omission d'une dose d'insuline, l'administration d'une dose plus faible que celle prescrite par le médecin, des excès alimentaires importants, une infection ou de la fièvre peuvent causer l'acidose diabétique. Dans ce cas, l'analyse d'urine révèle un taux élevé de sucre et d'acétone.

Les premiers symptômes d'acidose diabétique apparaissent habituellement de façon graduelle, au cours des heures ou des jours suivants, et se manifestent par la somnolence, la rougeur du visage, la soif et la perte d'appétit. Une respiration difficile et un pouls rapide constituent des symptômes plus graves.

Si elle n'est pas corrigée, elle peut provoquer la perte de connaissance, le coma ou la mort, d'où l'importance d'obtenir immédiatement une aide médicale.

Lipoatrophie

Dans de rares cas, l'injection sous-cutanée de préparations d'insuline peut entraîner une lipoatrophie (petites

dépressions de la peau) ou une lipohypertrophie (augmentation de volume ou épaississement du tissu adipeux). Si vous remarquez l'une ou l'autre de ces manifestations, consultez votre médecin. La modification de votre technique d'injection pourrait atténuer ce problème.

Allergie à l'insuline

Le point d'injection peut parfois devenir rouge et enflé et causer des démangeaisons. Ces réactions allergiques locales disparaissent habituellement après quelques jours ou quelques semaines. Si vous avez de telles réactions, communiquez avec votre médecin. Il se peut qu'il recommande de changer le type ou la source d'insuline utilisée.

L'allergie généralisée, moins fréquente, mais pouvant entraîner des conséquences plus graves, peut se traduire par des éruptions cutanées sur tout le corps, un souffle court, une respiration sifflante, une chute de la pression artérielle, un pouls rapide ou une transpiration excessive. Les cas graves d'allergie généralisée peuvent menacer la vie. Si vous croyez avoir une telle réaction à l'insuline, avertissez sans tarder un médecin. Votre médecin pourrait recommander que vous vous prêtiez à un test cutané, c'est-à-dire l'injection de petites doses d'insulines différentes dans la peau afin de choisir l'insuline qui vous convient le mieux. Les patients qui ont présenté une grave réaction allergique généralisée à l'insuline doivent se soumettre à un test cutané avant de recevoir toute nouvelle préparation d'insuline.

Cette liste d'effets indésirables n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu lors de la prise d'HUMALOG, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER CE MÉDICAMENT

Avant la première utilisation, les stylos pré-remplis HUMALOG KwikPen à 200 unités/mL doivent être conservés au réfrigérateur, entre 2 et 8 °C. Vous ne devez pas les congeler ni les exposer à la chaleur excessive ou aux rayons du soleil. Le stylo pré-rempli HUMALOG KwikPen à 200 unités/mL en cours d'utilisation ne doit pas être réfrigéré, mais gardé à la température la plus fraîche possible (inférieure à 30 °C) et à l'abri des sources directes de chaleur et de lumière. N'utilisez pas les stylos HUMALOG KwikPen à 200 unités/mL si la préparation qu'ils contiennent a gelé. Les stylos pré-remplis utilisés ou non réfrigérés doivent être jetés après 28 jours, même s'ils contiennent encore de l'insuline HUMALOG.

N'UTILISEZ PAS LES STYLOS PRÉ-REMPLIS HUMALOG KWIKPEN À 200 UNITÉS/ML APRÈS LA DATE DE PÉREMPTION ÉTAMPÉE SUR L'ÉTIQUETTE.

Jeter les aiguilles utilisées dans un contenant résistant aux perforations ou selon les directives de votre professionnel de la santé.

Jeter les stylos utilisés selon les directives de votre professionnel de la santé, en ayant pris soin de retirer l'aiguille.

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation de produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir
  - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789
  - par la poste au Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701D
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes affranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance et les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet[MC] Canada, à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Si vous désirez obtenir plus de renseignements, adressez-vous d'abord à votre professionnel de la santé ou à votre pharmacien, ou à Eli Lilly Canada Inc. au :

1-888-545-5972, ou visitez le site Web à www.lilly.ca.

L'information contenue dans ce document était à jour au moment de la dernière révision mentionnée ci-dessous. Pour obtenir les renseignements les plus récents, veuillez consulter notre site Web ou communiquer avec nous directement.

Ce dépliant a été préparé par Eli Lilly Canada Inc., Toronto (Ontario) M1N 2E8.

HUMALOG, MIX25, MIX50 et KwikPen sont des marques déposées détenues par Eli Lilly and Company ou l'une de ses filiales ou sociétés affiliées.

Il se peut que vous ayez à relire ce document. Ne le jetez pas avant d'avoir pris tout votre médicament.

Dernière révision : 30 mars 2015